

Özönnte lönönettel
és tintelettel

Blaskó Gábor

Doktori értekezés

IZOKINOLINVÁZAS ALKALOIDOK IZOLÁLÁSA,
SZERKEZETFELDERITÉSE ÉS TOTÁLSZINTÉZISE

Blaskó Gábor

1984.

Mindenekelőtt Dr.Szántay Csaba akadémikusnak, Kutatócsoportunk vezetőjének tartozom köszönettel a téma kijelöléséért, irányításáért, munkámat állandóan figyelemmel kísérő sokoldalu utmutatásáért.

Őszinte hálámat fejezem ki Maurice Shamma professzornak (The Pennsylvania State University, University Park, U.S.A.), aki munkámat lehetővé tette intézetében, és elméleti irányításával messzemenő támogatást nyújtott.

Köszönetemet fejezem ki Dr.Tőke László és Dr.Szabó Lajos egyetemi tanároknak sokoldalu szakmai segítségükért, tanácsaikért.

A kutatócsoport tagjai közül elsősorban Dr.Beke Dénesné és Dr.Dörnyei Gábor tudományos főmunkatársaknak és Péchy Péter tudományos munkatársnak mondok köszönetet mindennapi segítségükért, melyet különböző elméleti és preparatív problémák megoldásakor nyújtottak.

Köszönet illeti Dr.Fazal S.Hussain, Prof.Atta-ur-Rahman pakisztáni, Dr.Bilge Sener török kutatókat, valamint Dr.Kerekes Péter docenst a különböző növényi extraktumok és alkaloidminták rendelkezésünkre bocsátásáért.

Köszönetemet fejezem ki Nathesan Murugesan és Varadaraj Elango indiai és Daniella J.Gula amerikai diákoknak, akik kutatómunkámba bekapcsolódva komoly segítséget nyújtottak számomra.

A kutatómunkához nélkülözhetetlenül szükséges tömegspektrumok elkészítését Dr.Tamás József tudományos osztályvezetőnek és Dr.Robert D.Minardnak, a magmágeses rezonancia felvételekért Dr.Radics Lajos tudományos csoportvezetőnek és Dr.Gácsné Baitz Eszter tudományos munkatársnak valamint Alan J.Freyer operátornak mondok köszönetet.

Köszönettel tartozom Dr.Blaskó György tudományos főmunkatársnak, valamint Kardos Julianna tudományos főmunkatársnak és Dr.Simonyi Miklós tudományos tanácsadónak munkámat kiteljesítő farmakológiai vizsgálataikért.

A preparatív munkában való részvételéért Vajjon Mária, Moravcsik Imréné, Honvári Józsefné és Fésüs Ferencné technikusokat, a gépelési munkáért Szabó Klárát illeti elismerés.

Végezetül köszönettel tartozom a Magyar Tudományos Akadémiának, az MTA Központi Kémiai Kutató Intézet vezetőinek, és a CHINOIN Gyógyszergyárnak munkám támogatásáért, valamint az Országos Ösztöndíj Tanácsnak ösztöndíjas tanulmányutamért.

2.5.5.	Indenobenzazepin származékok átalakítása rhoeadin-vázás vegyületekké	90
2.6.	Ftalidizokinolin- és szeko-ftalidizokinolin-alkaloidok vizsgálata	94
2.6.1.	Ftalidizokinolin-alkaloidok sztereoszelektív Hofmann eliminációja	94
2.6.2.	Szeko-ftalidizokinolin enol-laktonok kémiai sajátosságai. A ftalidizokinolin-alkaloidok katabolizmusa	103
2.6.3.	Ftalidizokinolin-alkaloidok konformációs analizise	109
2.7.	A <i>Berberis aristata</i> D.C. új alkaloidjai	116
2.7.1.	Egy új pszeudo-l-benzilizokinolin alkaloid, a taxilamin szerkezetigazolása és biogenezise	116
2.7.2.	Egy különös protoberberin alkaloid, a karachin szerkezetigazolása és biogenezise	120
2.8.	Morfinandienon-vázás alkaloidok szintézise	123
2.8.1.	N-Norretikulin előállítása homoveratronitrilből	126
2.8.2.	N-Acil-norretikulin-származékok szintézise és spektroszkópiai vizsgálata	129
2.8.3.	N-Acil-norretikulin-vegyületek oxidációja ólom(IV)-acetáttal. A (+)-szalutaridin totálszintézise	133
2.8.4.	Az ólom(IV)-acetáttal megvalósított oxidatív kapcsolás kiterjesztése különböző l-benzilizokinolin-vegyületekre	139
2.8.5.	N-Acil-norretikulin-származékok oxidációja mangán(III)-acetonilacetonáttal. A (+)-pallidin totálszintézise	141
2.8.6.	N-Acil-norretikulin származékok oxidációja jód(I) és jód(III)-vegyületekkel	143
2.9.	Farmakológiai vizsgálatok	149
2.9.1.	l-Benzilizokinolin-származékok trombocita-aggregáció gátló hatása	149
2.9.2.	Dopamin agonista és antagonistá hatású izokinolinvázás vegyületek	150
2.9.3.	Ftalidizokinolin-vázás alkaloidok GABA _A receptorra gyakorolt hatásának vizsgálata	152
	Összefoglalás	155

Bevezetés

A biológiai és a kémiai tudományok napjainkban végbenő rohamos fejlődése és ezen tudományágak egyre szorosabb összefonódása a természetes szerves anyagok kémiáját megkülönböztetett fontosságuvá avatta. A természetes vegyületek körén belül is kiemelkedő érdeklődés kíséri a rendkívül változatos felépítésű alkaloidokat egyrészt kémiai és sztereo-kémiai érdekességük, másrészt értékes és széleskörű biológiai hatásuk következtében.

Az alkaloidkémiai kutatás hazánkban komoly hagyományokkal rendelkezik. Különböző kutatóhelyek neves magyar kutatói és iskoláik nemzetközileg is számottevő eredményeket értek el az izokinolinvázás alkaloidok, a morfin-tipusu mákalkaloidok, a szteránvázás szolánium alkaloidok, a tropánvázás alkaloidok, valamint a monomer és dimer indol-alkaloidok területén.

A Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén működő MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport közel két évtizede, az MTA Központi Kémiai Kutató Intézetének Természetes Szerves Anyagok Szintézise Osztálya pedig 1975-től foglalkozik gyógyászatilag jelentős alkaloidok szintézisével SZÁNTAY CSABA akadémikus vezetése alatt. Az elért eredmények közül kiemelkedik az emetin, az ankorin, a korinanteidin, a vinkamin, valamint a különböző johimbin és rauneszcin sztereoizomerek totál-szintézise, melyek közül az emetin és a vinkamin ipari gyártása is megvalósult.

1978-től a Kutatócsoport által művelt alkaloidkémiai kutatások kibővültek a morfin és a kodein, valamint a te-
bain és ezen utóbbiból előállítható nagyhatású fájdalomcsil-
lapítók totálszintézisére irányuló kutatásokkal. Ez a kuta-
tási feladat része az országosan kiemelt szintű "Gyógyszer,
növényvédőszer, intermedier gyártás központi fejlesztése"
célprogramnak és ezáltal szervesen kapcsolódik napjaink tu-
dománypolitikai célkitűzéseéhez. Különös fontosságot ad ezen
kutatási feladatnak az a tény, hogy jelenleg a morfint ipari-
lag kizárólag extrakciós úton mákból (*Papaver somniferum*)
állítják elő, így a morfin, illetve kodein termelés függ az
időjárás viszonyaitól, a növényi kártevőktől stb. to-
vábbá, hogy totálszintézissel történő gyártás esetén az opium
alapú kábítószer ellenőrzése is könnyebben megvalósítható
lenne.

Az Alkaloidkémiai Kutatócsoport tagjaként korábban a
johimbin és a reszerpin típusú alkaloidok szintézisével fog-
lalkoztam, a tématerületen végzett munkámat kandidátusi érte-
kezésemben ismertettem. 1978-tól a morfin totálszintézisére
irányuló kutatómunka keretein belül különböző izokinolinváz-
alkaloidok előállításával és átalakíthatóságuk tanulmányozá-
sával foglalkozom. Ezt a munkát megszakítva 1980-81-ben egy
évet töltöttem az Amerikai Egyesült Államokban a Pennsylvania
State University-n MAURICE SHAMMA professzor laboratóriumában,
ahol hazai tématerületemhez szorosan kapcsolódva izokinolinvá-
zas alkaloidok szerkezetfelderítésével és totálszintézisével
foglalkoztam.

A modern alkaloidkémiai kutatás első munkafázisa minden esetben az izolálási, majd a szerkezetfelderítési munka, mely felhasználja a különböző kromatográfiás, és nagyfelbontású spektroszkópiai (UV, IR, NMR, CD) módszerek nyújtotta lehetőségeket. A következő lépés az izolált új alkaloid első, szerkezetigazoló totálszintézise, majd az egyes alkaloidok, illetve alkaloid-típusok közötti átalakíthatósági és biogenezis vizsgálatok, szemiszintézisek és új totálszintézisek megvalósítása, mely kutatások a preparatív szerves kémia legfejlettebb metodikai eszköztárát igénylik. Az alkaloidkémiai kutatás harmadik szakasza nagymértékben épül az esetleg párhuzamosan végzett farmakológiai vizsgálatokra. Amennyiben a vizsgált alkaloid gyógyászatilag értékesnek bizonyul, úgy sor kerülhet ipari, gazdaságossági szempontokat is figyelembe vevő szintézisére, illetve a legkedvezőbb biológiai hatás elérése céljából további analógok és származékok előállítására. A lehetséges megközelítési utak közül ki kell emelni azokat a szintéziseket, illetve gyűrűrendszer átalakításokat, melyek a célként kitűzött alkaloidok előállítását a biogenetikus utnak megfelelő vagy ahhoz hasonló lépésekkel és intermediereken keresztül viszik végbe, az ún. biomimetikus szintéziseket. Ezek megvalósítása minden természetes szerves anyagok szintézisével foglalkozó kutató törekvéseinek elsődleges célja.

Doktori disszertációm azokat az eredményeket foglalja össze, melyeket az izokinolinvázis alkaloidok területén a kutatási folyamat fent említett mindhárom szakaszában 1978-tól napjainkig sikerült elérnem.

Az izokinolinvázis alkaloidokról számos kitűnő összefoglaló jelent meg. A tájékozódás megkönnyítése céljából mégis készítettem egy rövid, a szerkezetigazolási és szintetikus munkánk jobb megértését és megfelelő irodalmi keretbe történő beillesztését szolgáló irodalmi összefoglalást. Ez lesz értekezésem első fejezete.

A következő fejezetekben a

- spiro-benzilizokinolin
- indenobenzazepin
- ftalidizokinolin
- benzilizokinolin
- morfinándienon

alkaloidok izolálására, szerkezetfelderítésére és totálszintézisére irányuló kutatómunkánk eredményeit foglalom össze. Utolsó fejezetként pedig a szintézisek során előállított vegyületek *in vitro* farmakológiai vizsgálata során kapott eredményeket ismertetem.

1. Fejezet

Irodalmi áttekintés az izokinolinvázis alkaloidokról

Az izokinolinvázis alkaloidok a természetes szerves anyagok kémiájában kimagaslóan jelentős szerepet játszanak. Monomer és dimer alkaloid jellegű képviselőik között a konformációs szempontból merevitett és flexibilis gyűrűrendszerek egyaránt bő választékban fordulnak elő, így a különböző sztereokémiai problémák, valamint a konformáció és reaktivitás összefüggéseinek tanulmányozásához ezek az alkaloidok könnyen hozzáférhető természetes modellként kínálkoznak. Az irántuk mutatott fokozott érdeklődést változatos és értékes farmakológiai tulajdonságaik is alátámasztják.

Az alkaloidkémia ezen fontos területén kimagasló eredményeket ért el: D.H.R. BARTON, A. BROSSI, T. KAMETANI, S.M. KUPCHAN, D.B. MACLEAN, R.H.F. MANSKE, I. NINOMIYA, H. RAPOPORT, F. ŠANTAVÝ és M. SHAMMA.

Az izokinolinvázis alkaloidok irodalma igen kiterjedt. Teljességre törekvő monográfiák¹⁻⁴, a fontosabb adatokat összegző művek⁵⁻⁶ és a nagyszámu, de különböző szempontból íródott és a "The Alkaloids" sorozatban⁷⁻⁴² megjelent összefoglalók mellett találhatunk előfordulásukkal⁴³, bioszintézisükkel^{44,45}, fizikai-kémiai és spektroszkópiai tulajdonságukkal⁴⁶⁻⁴⁹ foglalkozó részletes műveket is. Ezen túlmenően az alkaloidkémiai kutatások keretein belül a tématerület fejlődéséről és az elért újabb eredményekről a "The Special Periodical Reports" sorozat "Alkaloids" kötetei⁵⁰ és a Journal of Natural Products⁵¹⁻⁶² és a Chemical Reviews⁶³

tájékoztató rendszeresen.

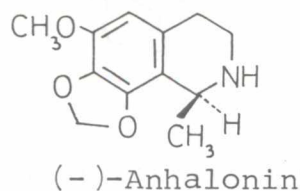
Ez a körülmény lehetővé teszi, hogy az irodalmi összefoglaló rövid legyen, és benne a szintetikus vegyész szempontjai kapjanak fő hangsúlyt. A fejezet elsődleges célja az, hogy bemutassa az izokinolinvázis alkaloidok fontosabb képviselőit, az egyes alkaloidosztályok közötti biogenetikus összefüggéseket, továbbá összefoglalja a totálszintézisükre irányuló kutatások legfontosabb elvi alapjait.

1.1. Az izokinolinvázis alkaloidok felosztása, csoportosítása^{1,2}

Az izokinolinvázis alkaloidok első képviselőjét, a morfint SERTÜNER 1805-ben izolálta⁶⁴. A tématerület jelentőségét és az elért fejlődést mutatja, hogy ma már több mint 1000 alkaloid sorolható ebbe az alkaloidcsaládba, melynek ezideig ismert osztályait alapvázaik felépítése szerint csoportosítva az 1. táblázat tekinti át egy-egy jellegzetes képviselőjük bemutatásával. A táblázatból hiányoznak az izokinolin szerkezeti elemet ugyan tartalmazó, de biogenetikailag és természetes előfordulásuk szempontjából a felsoroltakkal szoros összefüggésben nem lévő erytrina, hasubanan és amaryllidaceae alkaloidokat, ugyanakkor szerepelnek az izokinolinvázis nem tartalmazó, de a nevezett alkaloidokkal szoros biogenetikus összefüggésben lévő "felnyitott B gyűrűt" tartalmazó ún. szeko-alkaloidok és származékaik, valamint a benzo[c]piridin helyett benzo[c]azepin-3 gyűrűrendszerű rhoeadin, chileanin és sztepinonin típusú alkaloidok.

1. Táblázat: Az izokinolinvázis alkaloidok felosztása

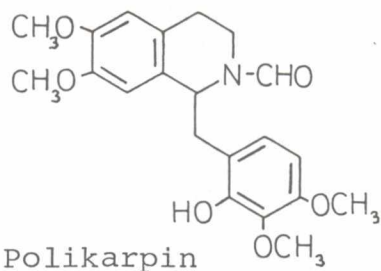
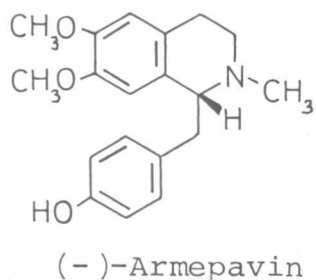
1. Egyszerű izokinolinok (45)



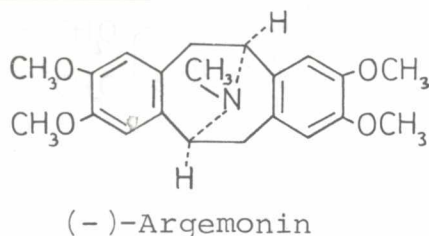
2. Izokinolonok (15)



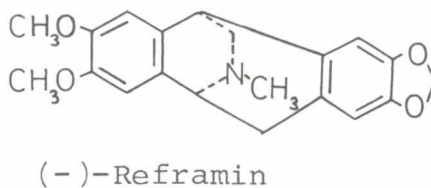
3. 1-Benzilizokinolinok (100) és pszeudo-1-benzilizokinolinok (4)



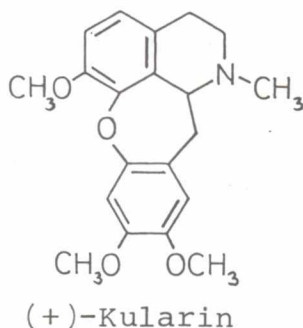
4. Pavinok (21) és



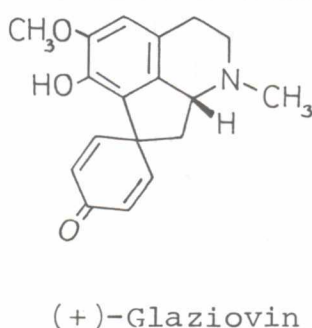
izopavinok (10)



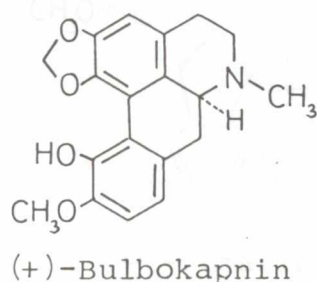
5. Kularinok (4)



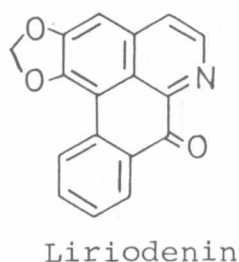
6. Proaporfinok (27)



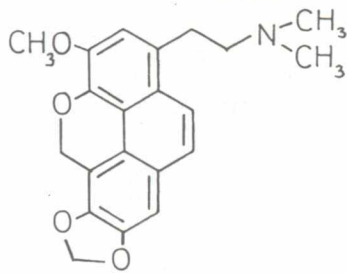
7. Aporfinok (27)



8. Oxoaporfinok (20)

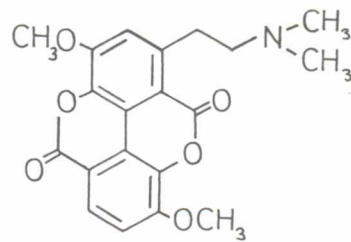


9. Fenantrén alkaloidok (12)

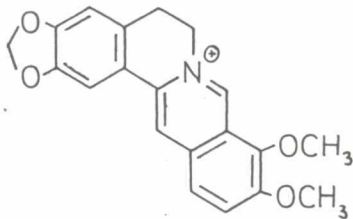


Taliglucin

10. Taszpin (1)

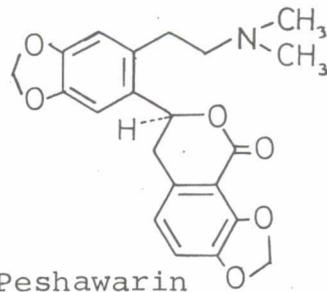


11. Protoberberinek (85)



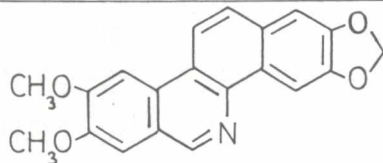
Berberin

12. Szekoberbinek (6)



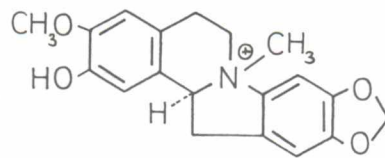
(-)-Peshawarin

13. Benzo[c]fenantridinek (40)



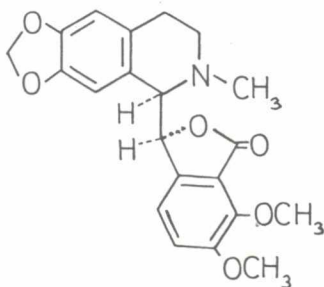
Nitidin

14. Dibenzopirrokolínok (2)

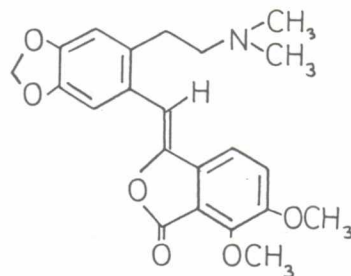


(-)-Kriptovolin

15. Ftalidizokinolinok (30) és szeko-ftalidizokinolinok (18)

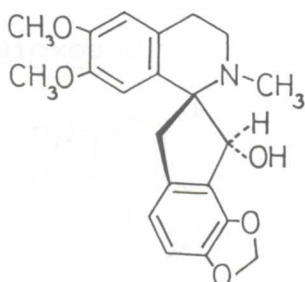


(-)-β-Hidrasztin



N-Metil-hidrasztin

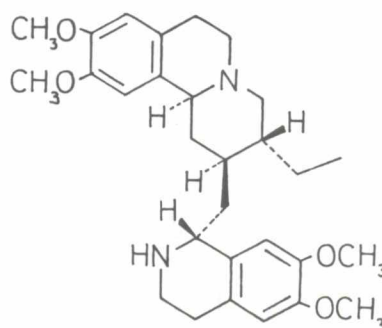
16. Spiro-benzilizokinolinok (30)



(-)-Fumaricin

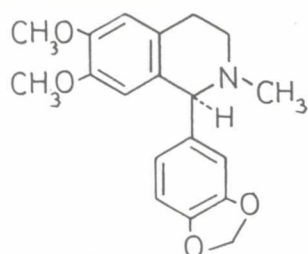
17. Emetin típusu alkaloidok

(15)



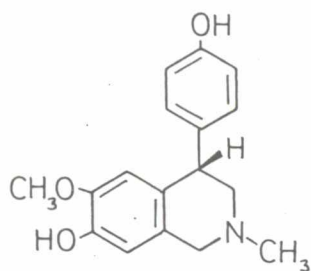
(-)-Emetin

18, 1-Fenilizokinolinok (5)

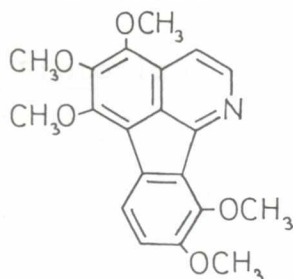


(+)-Kriptosztilin

20, (-)-Kerillin (1)

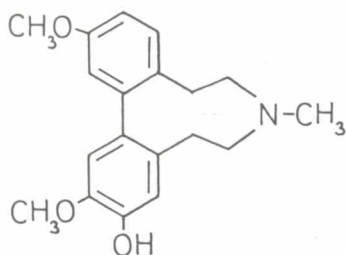


22, Azafluoranténok (4)



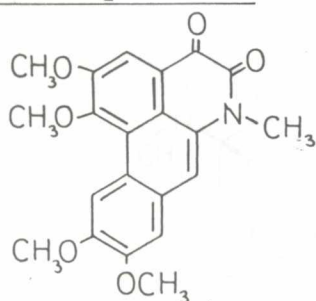
Imelutin

24, Dibenzazoninek (5)



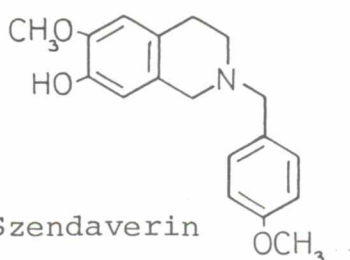
Laurifinin

26, Dioxoaporfinok (10)



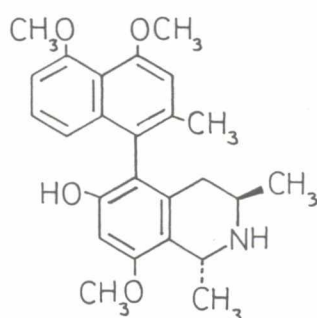
Ponteverdin

19, N-Benzilizokinolinok (2)

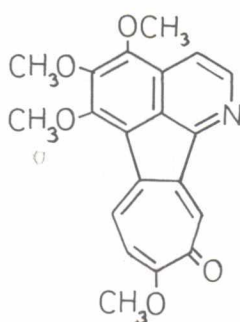


Szendaverin

21, Naftaleno-izokinolinok (3)

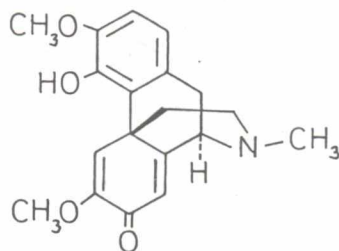


23, Tropolo-izokinolinok (1)



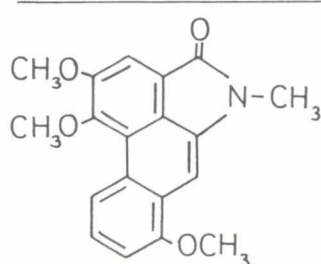
Imerubin

25, Morfinándienonok (25)



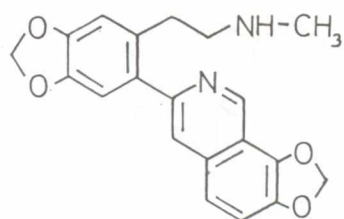
(+)-Szalutaridin

27, Arisztolaktámok (14)



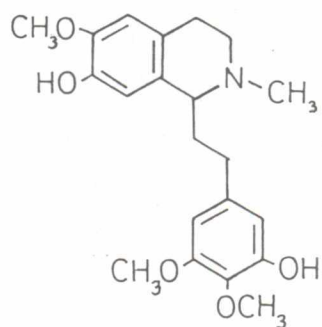
Taliszkandin

28, 3-Arilizokinolinok (3)



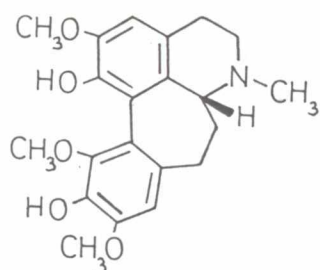
Koridamin

29, Fenetil-izokinolinok (1)



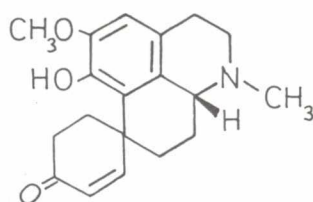
Autumnalin

30, Homoaporfinok (12)



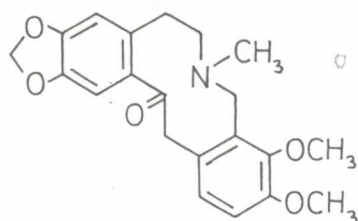
(-)-Multifloramin

31, Homoproaporfinok (20)



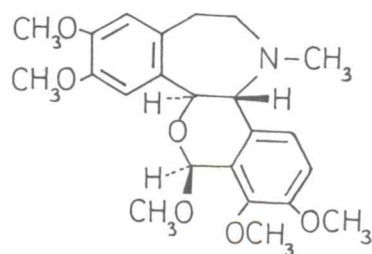
(+)-Bulbokodin

32, Protopinok (16)



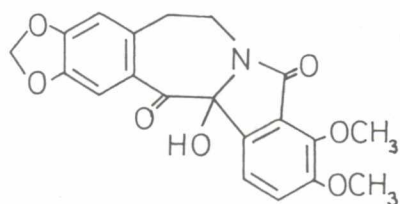
Allokriptopin

33, Rhoeadin típusu alkaloidok (35)

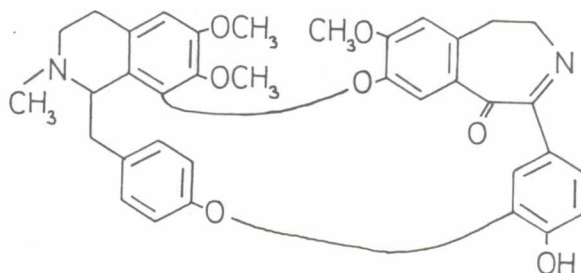


(+)-Alpinin

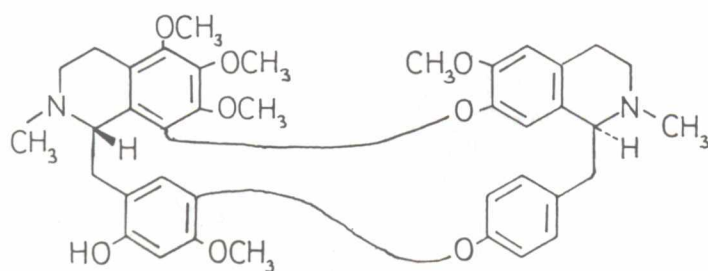
34, Chileanin (1)



35, Sztepinonin

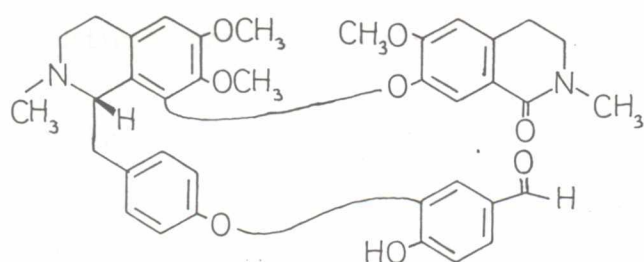


35, Bisz-benzilizokinolin dimerek (200)



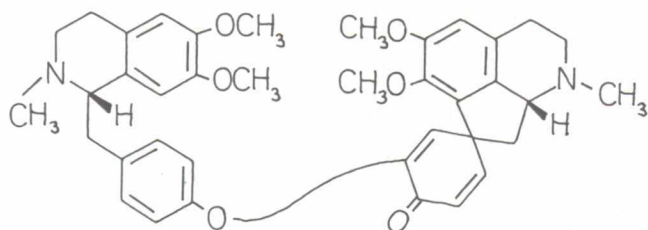
(+)-Talibrunin

36, Izokinolon-benzilizokinolin dimerek (4)



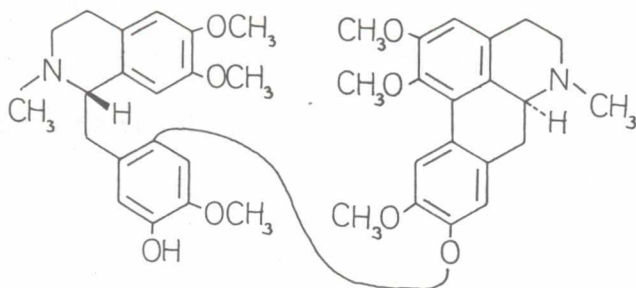
Baluchistanamin

37, Proaporfin-benzilizokinolin dimerek (1)



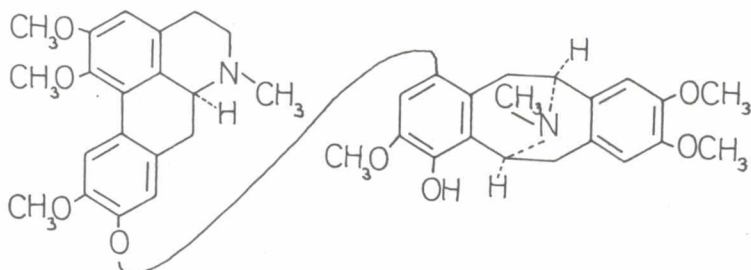
(+)-Pakisztánamin

38, Aporfin-benzilizokinolin dimerek (10)



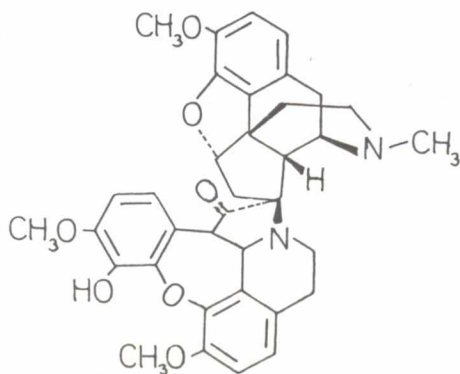
(+)-Talipin

39, Aporfin-pavin dimerek (2)



(-)-Pennsylvavin

40, Kularin-morfin dimerek (3)

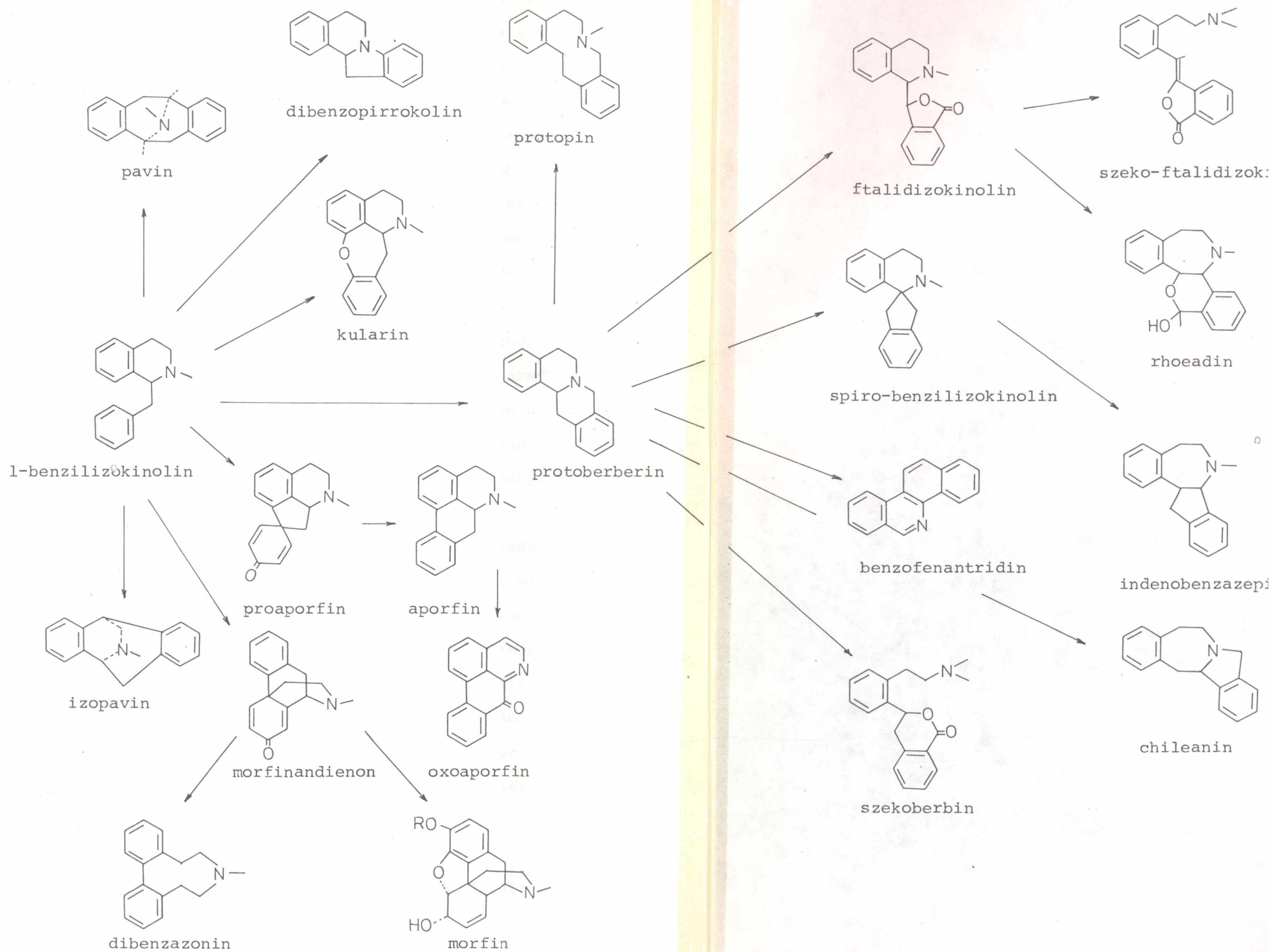


Kancentrin

1.2. Az izokinolinvázis alkaloidok bioszintézise^{45,65}

Az izokinolinvázis alkaloidok különböző növényekben specifikus enzimek hatására végbemenő bioszintézisének egyik alapvető prekursora a tirozin (1). Belőle több lépésben képződnek azok a különböző fenil-etilamin-származékok - pl. a dopamin (2)- melyek mind az egyszerű izokinolinok, mind a bonyolultabb gyűrűrendszerrel rendelkező monomer és dimer alkaloidok építőelemei.

Az izokinolinvázis alkaloidok között az l-benzilizokinolinok, illetve a protoberberinek kiemelkedő fontossággal rendelkeznek, melynek oka a természetben való elterjedtségükön túlmenően elsősorban az, hogy egyes képviselőik kulcsszerepet játszanak több más, bonyolult felépítésű alkaloid bioszintézisében. Ezt a fontos szerepet az 1. ábra mutatja be, mely a legfontosabb monomer izokinolinvázis alkaloidosztályok közötti biogenetikus összefüggéseket foglalja össze. A növényekben végbemenő bioszintézis során az l-benzilizokinolinok különböző irányú gyűrűzárási reakcióival - mint pl. fenolos oxidatív kapcsolással pavin-, izopavin-, proaporfin- és aporfin- vagy morfinándienon-vázis alkaloidok jönnek létre. Kapcsolás történhet az izokinolin nitrogénjére, vagy a 8-as helyzetű fenolos hidroxicsoporthoz oxigénjére is - a megfelelő dibenzopirrokolin, illetve kularin típusú alkaloidokat eredményezve. A nitrogénnel helyetfoglaló metilcsoport oxidatív kapcsolódása az l-benzil részhez pedig az ugyancsak kiemelkedő fontosságú protoberberin alkaloidok bioszintézisének kulcslépése.



Az l-benzilizokinolinokból közvetlen gyűrűzárással levezethető alkaloidok továbbalakulásaival újabb gyűrűrendszerek képződnek a természetben. Ilyen enzimkatalizált biogenetikus transzformációval jönnek létre például egyszerű gyűrűfelnyílással a protoberberinekből a protopin alkaloidok, vagy alkil-vándorlással végbemenő átrendeződéssel a proaporfinokból az aporfinvázas vegyületek. Ezen utóbbiak további oxidációja az oxaaporfinokat, illetve a fenantrén típusu alkaloidokat eredményezi. Protoberberinek kinon-metid intermedieren keresztül végbemenő oxidatív átrendeződése a spiro-benzilizokinolinokhoz, oxidatív gyűrűfelnyílásuk pedig a szekoberbinekhez vezet. Hasonlóképpen protoberberinekből származtathatók le különböző oxidációs folyamatok eredményeként a ftalidizokinolin, a benzofenantridin, illetve a chileanin típusu vegyületek is. A ftalidizokinolinok ugyanakkor a Hofmann eliminációval létrejövő szeko-ftalidizokinolinok, valamint a rhoeadin típusu alkaloidok prekursorai.

Az említett bonyolult és teljes részletességükben még fel nem derített biogenetikus folyamatok közül mintegy példaként a kulcsfontosságú enzimreakciók jobb megismerése céljából az alábbiakban bemutatjuk a legfontosabb l-benzilizokinolinok, a (-)-retikulin (3b) és a papaverin (4) tirozinból (1) és dopaminból (2) történő bioszintézisét, továbbá a retikulin (3b) átalakulását morfin, illetve protoberberin típusu vegyületekké, valamint a spiro-benzilizokinolin-alkaloidok biogenezisét (lásd 2-5. ábra).*

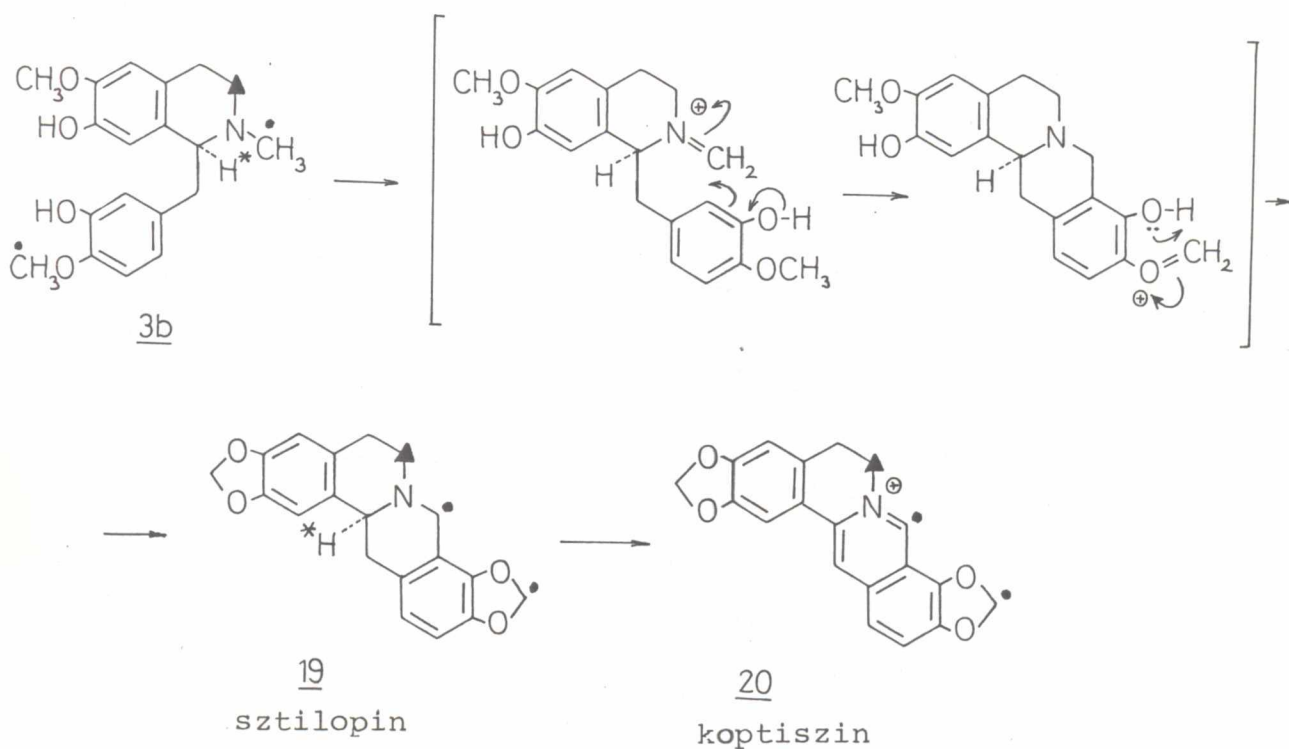
* A 2-5. ábrákon a ^{14}C -tirozinból származó ^{14}C izotópot a \blacktriangle , a ^{14}C -metioninből származó ^{14}C izotópot pedig a \bullet jelzés különbözteti meg. A ^3H -ot a * jelzi.

Valamennyi fenolos hidroxicsoport metileződése metioninnal⁶⁵, majd azt követő aromtizálódás a papaverint (4) eredményezi. A (-)-N-norlaudanozolin (9) 6 és 4' helyzetű fenolos hidroxiljainak, illetve szekunder nitrogénatomjának lépésként bekövetkező szelektív metilezése pedig a több más alkaloid bioszintézisében is kulcsszerepet játszó (-)-retikulinhoz (3b) vezet (lásd 2. ábra).

Az 1-benzilizokinolin-vázás (-)-retikulin a prekursora többek között az egyik legrégebben ismert alkaloidnak, a morfinnak (12a). Biogenezésére először ROBINSON tett javaslatot⁶⁷, melyet BARTON⁶⁸ valamint BATTERSBY és munkatársai⁶⁹ *in vivo* kísérletekkel támasztottak alá és fejlesztettek tovább. Megállapítást nyert, hogy a mák (*Papaver somniferum*) enzimjei egyformán hasznosítják mind a (+)- mind a (-)-retikulint (3b) a morfin (12a), a kodein (12b) illetve a tebain (16) bioszintézisében. A feltételezés szerint a (+)-S-retikulin 1,2-didehidro-retikulinon (13) keresztül a morfinalkaloidok kiindulási anyagának megfelelő konfigurációju (-)-R-retikulinná alakul⁷⁰. Ennek intramolekuláris *para-orto'* fenolos oxidatív kapcsolásával jön létre a morfinváz E-gyűrűjének kialakítására alkalmas, fenolos hidroxicsoportot a 4-es helyzetben tartalmazó morfinándienon, a szalutaridin (14). Ez utóbbiból redukcióval képződő szalutaridinol (15) vízvesztéssel tebainná (16) alakul, majd neopinonon (17), kodeinonon (18) át kodein (12b) képződik, melynek demetilezése vezet a morfinhoz (12a) (lásd 3. ábra)⁷¹.

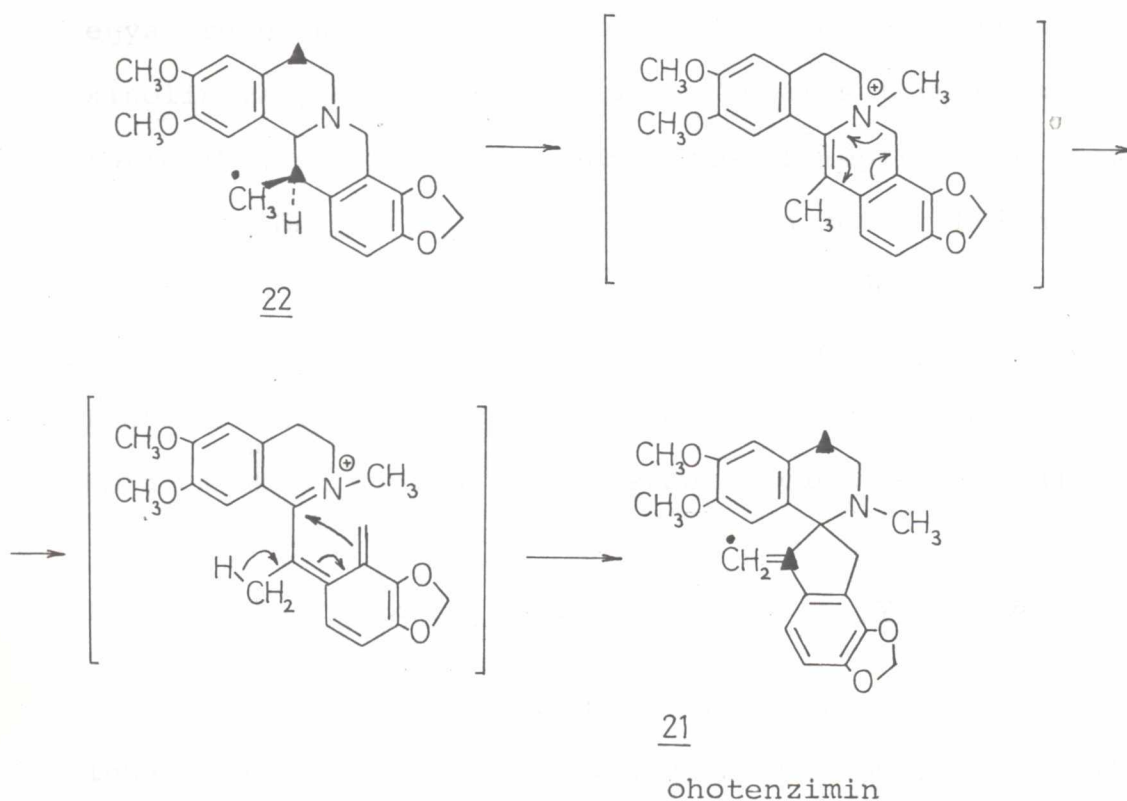
A protoberberin-alkaloidok bioszintézisének szintén fontos prekurzorai az 1-benzilizokinolin típusu vegyületek. Izotópokkal többszörösen jelzett anyagokkal - mint pl. a (+)-[1- ^3H , 3- ^{14}C , N-metil- ^{14}C , 4'-O-metil- ^{14}C]-retikulinnal végzett nyomjelzéssel bebizonyították, hogy a protoberberin-váz 8-as szénatomja az un. "berberin hid" biogenetikusan a megfelelő prekurzor 1-benzilizokinolin nitrogénjén helyetfoglaló metilcsoportjából származik. Bizonyítást nyert továbbá, hogy a keletkező sztilopin (19) D-gyűrűjének metiléndioxi-csoportja az o-metoxi-fenol szerkezeti egység oxidatív gyűrűzárásával jön létre⁷² (lásd 4. ábra).

4. ábra: Protoberberin-alkaloidok bioszintézise



Mint már korábban említettük az 1-benzilizokinolinokból képződő alkaloidok egyben maguk is prekursorai lehetnek számos, más gyűrűrendszerű izokinolinvázás alkaloidnak. Így például a protoberberinekből származtathatók le a spiro-benzilizokinolin típusu természetes anyagok; az átalakulás kulcslépése az ohotenzimin (21) bioszintézise esetén egy kinon-metid közti terméken keresztül végbemenő Michael addíció⁷³ (lásd 5. ábra).

5. ábra: Az ohotenzimin biogenezeise



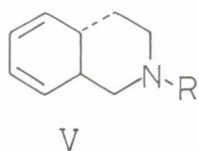
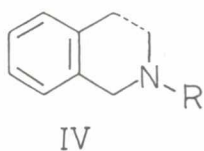
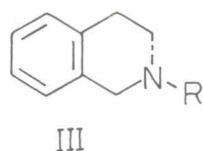
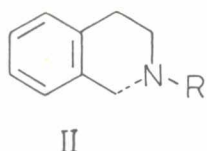
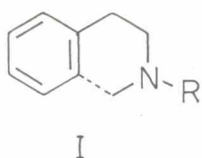
1.3. Az izokinolinvázis alkaloidok szintézise

Az izokinolinvázis alkaloidok totálszintézisére, valamint az egyes alkaloidosztályok különböző gyűrűrendszerei- nek egymásba történő átalakítására irányuló kísérletek immár monográfiákat kitöltő terjedelmet öltöttek^{1,2,4,7-42,50}, ezért összefoglalásuk csupán az egyes szintézisek, illetve transzformációk rendező elveire terjedhet ki e disszertáció keretein belül. Az izokinolinvázis alkaloidok szintézisére három elvileg különböző stratégiai megközelítés ismeretes. Az első elv szerint az izokinolin-gyűrű bezárása a célnak megfelelően megválasztott kapcsoló komponenssel jelenti a szintézis kulcslépését. A második megközelítés szerint az egyszerű uton előállított és megfelelően helyettesített izo- kinolin vagy dihidro-izokinolin lineáris továbbalakításával történik meg a kívánt gyűrűrendszer felépítése. A harmadik elvi lehetőséget az egyes osztályokba sorolt különböző gyűrű- rendszerek egymásba történő átalakítása jelenti.

A következőkben a teljesség igénye nélkül egy-egy olyan fontosabb típust képviselő szintézis kerül bemutatásra, mely kutatómunkánk szempontjából érdekes elemeket tartalmaz.

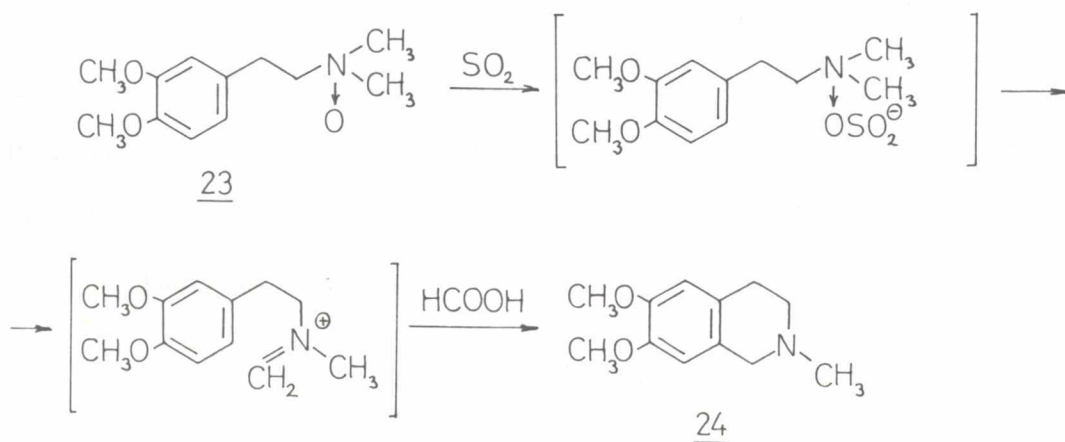
1.3.1. Alkaloidok szintézise izokinolin gyűrűzárással

Az izokinolin gyűrűrendszert elvileg öt különböző módon lehet kialakítani attól függően, hogy a B-gyűrű melyik C-C vagy C-N kötését hozzuk létre a szintézis stratégiai lépésé- ben.

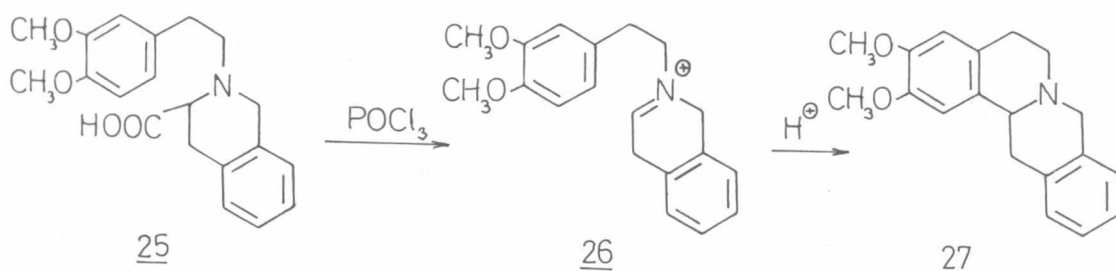


Az öt szintézis-típus mindegyike a fenti ábrán szaggatott vonallal jelölt kötések gyűrűzárással történő kialakításán alapszik, melynek eredményeként tetrahydro-, dihydro-, illetve aromás izokinolin-származékok állíthatók elő. A nagyszámu és változatosan alkalmazott gyűrűzárási reakciók közül kiemelkednek az I-es és V-ös típusba tartozó Bischler-Napieralski, Pictet-Spengler és Pomeranz-Fritsch ciklizációk, melyek a leginkább használatos módszerek az izokinolinváz felépítésére.

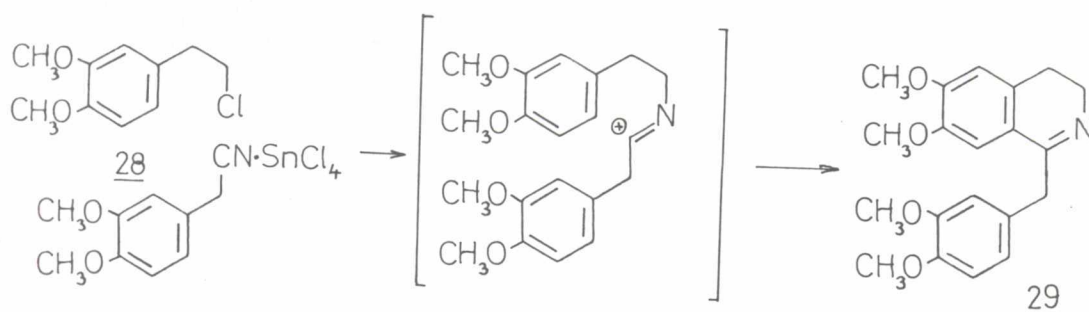
Az izokinolinváz C(8a)-C(1) kötésének kialakítására NORMAN és munkatársai⁷⁴ egyszerű módszert dolgoztak ki iminium-sók savkatalizált ciklizációjának megvalósításával. Hangyasavban mint oldószerben az N,N-dimetil-fenetilamin N-oxidot (23) kéndioxiddal dehidratálták, mely reakciót az erősen protikus körülmények között a 24 tetrahydro-izokinolint eredményező gyűrűzáras követett.



Ezt a módszert fejlesztette tovább DEAN és RAPOPORT a protoberberinek regioszelektív szintézisére irányuló próbálkozásaik során, mikor α -aminosav típusu vegyületek foszfor-oxid-trikloriddal kiváltott oxidatív dekarboxilezésével állították elő a ciklizáció iminium-intermedierjét⁷⁵.



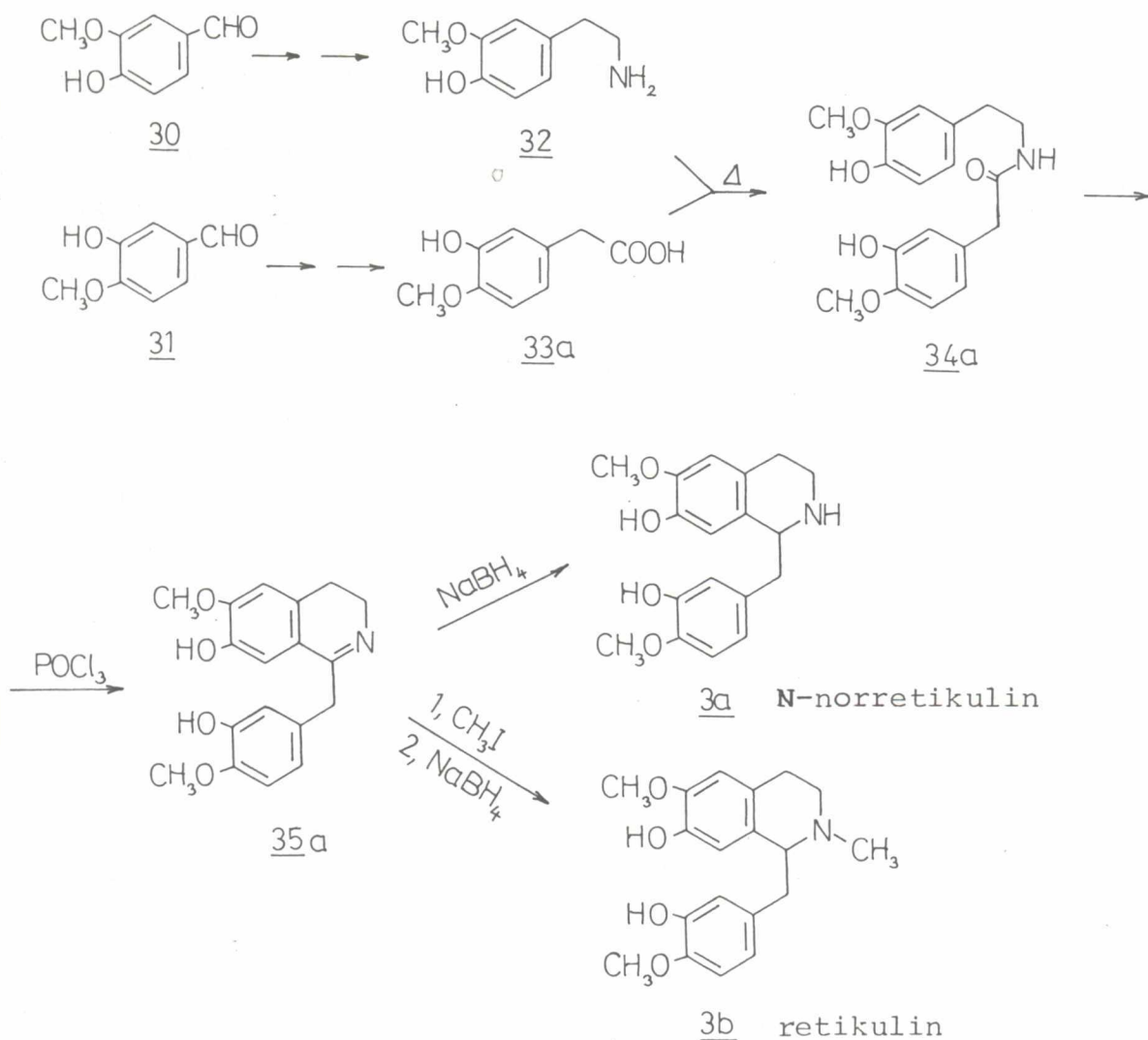
A Friedel-Crafts reakciók közé sorolható az az izo-kinolinszintézis, melynek során homoveratril-kloridot (28) és homoveratronitril-ón(IV)klorid komplexét alakítják át egy lépésben 3,4-dihidro-papaverinné (29)⁷⁶.



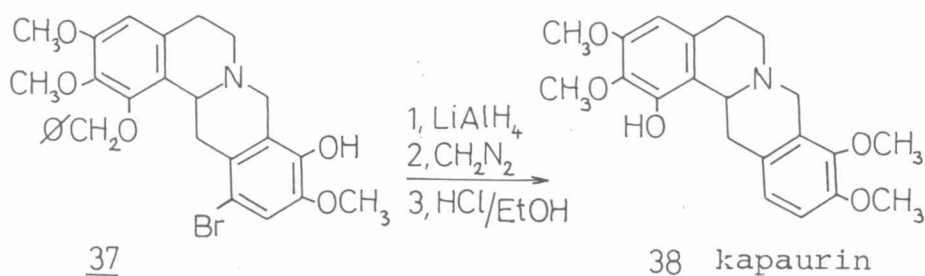
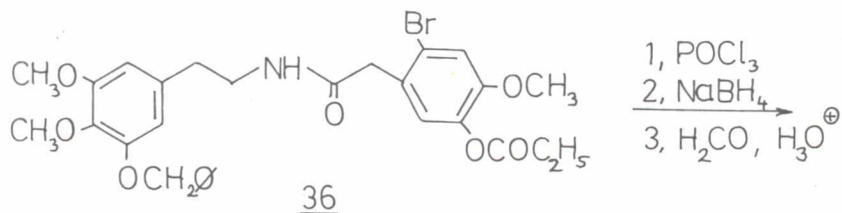
Az I-es típusba sorolt izokinolinszintézisek közül az egyik leggyakrabban alkalmazott és mechanizmusát tekintve leginkább tisztázott gyűrűzárási reakció a Bischler-Napieralski ciklizáció⁷⁷. A reakció egy célszerűen megválasztott savamidból kiindulva Lewis-savakkal létrehozott imidoil-kloridból képződő nitrilium-kation

spontán ciklizációjával megy végbe, és termékként mindig 3,4-dihidro-izokinolin-származékot ad. A módszer elsősorban az izokinolin-gyűrű 1-es helyzetében szubsztituált alkaloidok előállítására alkalmas.

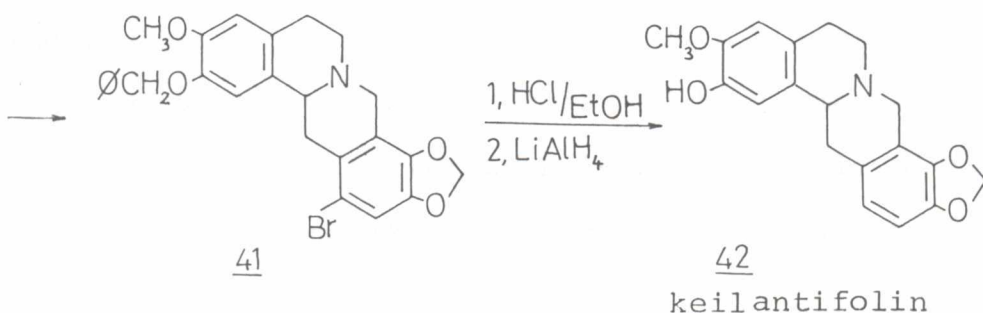
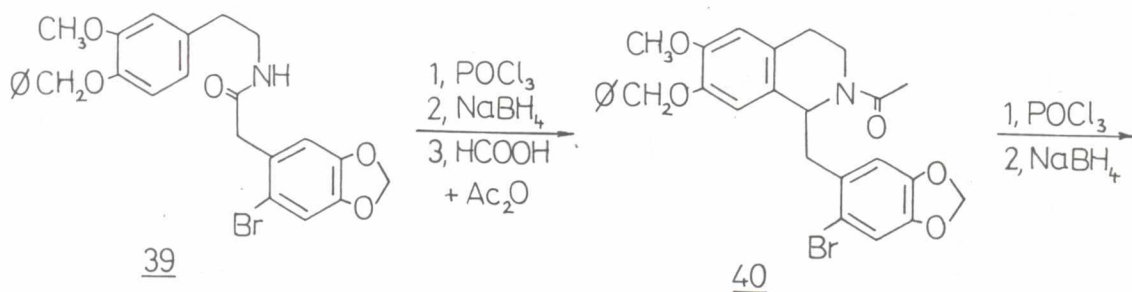
A Bischler-Napieralski ciklizációt használta fel TEITEL és BROSSI a retikulin (3b), majd RICE és BROSSI az N-norretikulin (3a) vanillinból (30) és izovanillinből (31) kiinduló szintézisekor⁷⁸. Utóbbi szerzők o-brómtartranilsav alkalmazásával megvalósították az N-norretikulin (3a) rezolválását is.



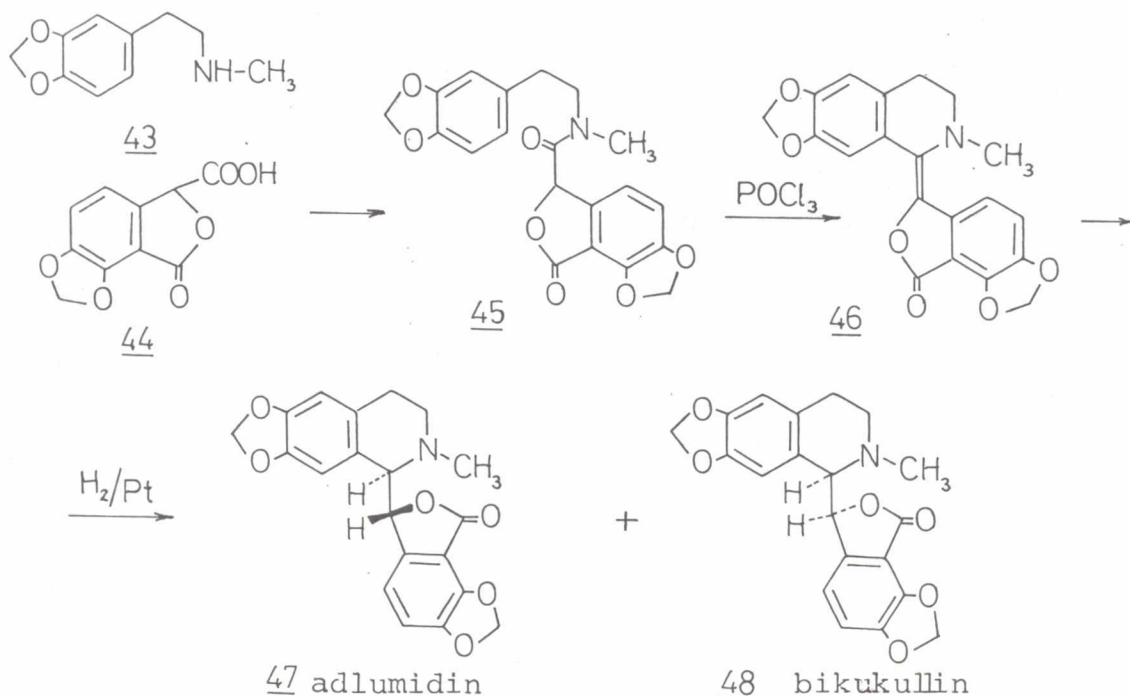
1-Benzilizokinolin-intermedieren keresztül vezető protoberberin-szintéziskor is gyakran alkalmazzák a Bischler-Napieralski gyűrűzárást, amit redukció után a "berberin hid" kialakítása céljából egy Mannich kondenzáció követ⁷⁹.



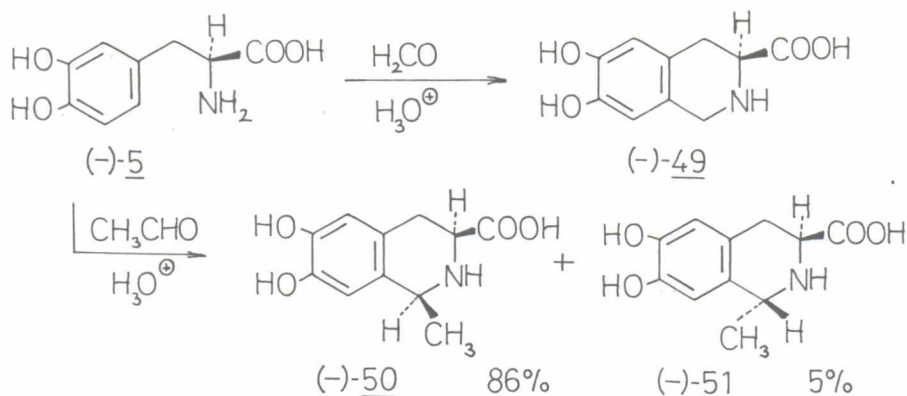
Protoberberin típusu vegyületek szellemesen alakíthatók ki két egymást követő Bischler-Napieralski gyűrűzárási reakcióval, mint azt a keilantifolin (42) totálszintézise szemlélteti⁸⁰.



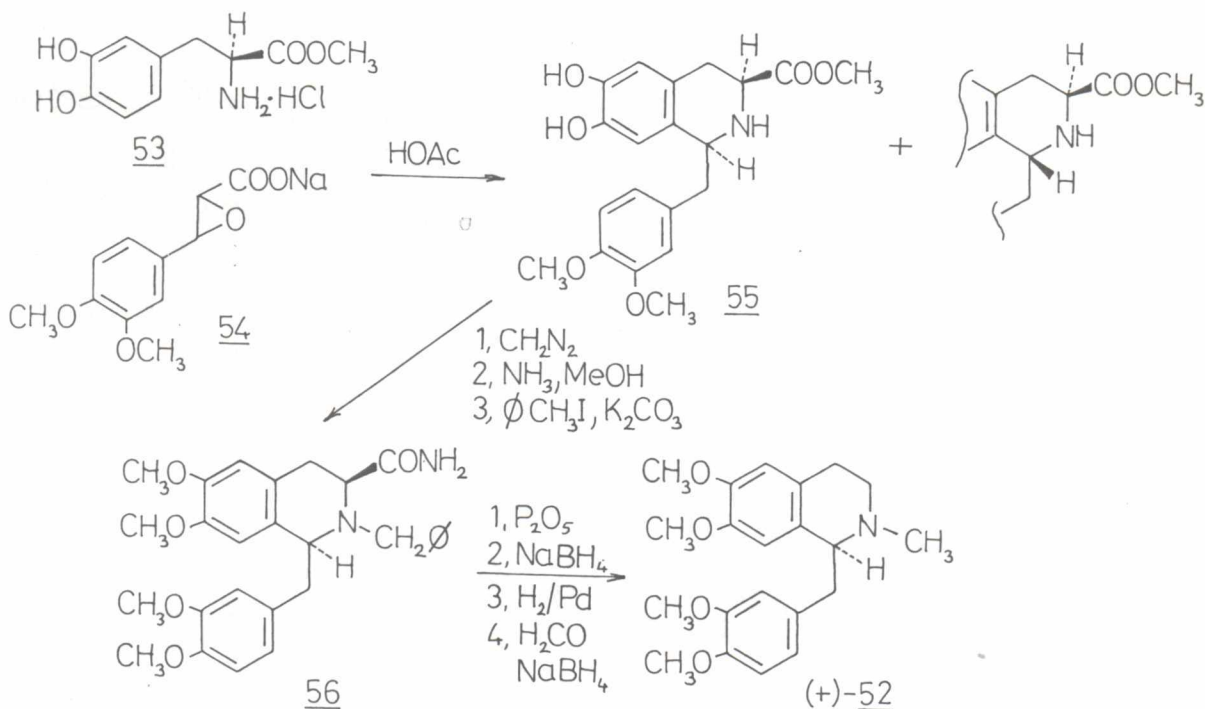
Bonyolultabb szerkezetű, érzékeny funkciós csoportokat tartalmazó alkaloidok előállítására is alkalmas a Bischler-Napieralski reakció. Így például MANSKE és munkatársai ezt a gyűrűzárást használták ftalidizokinolin-alkaloidok; az adlumidin (47) és a bikukullin (48) szintézisének kulcslépésében⁸¹.



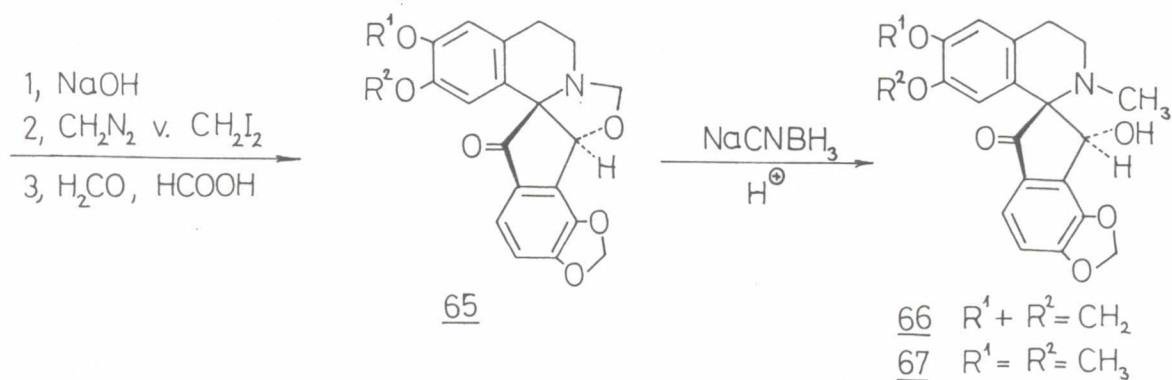
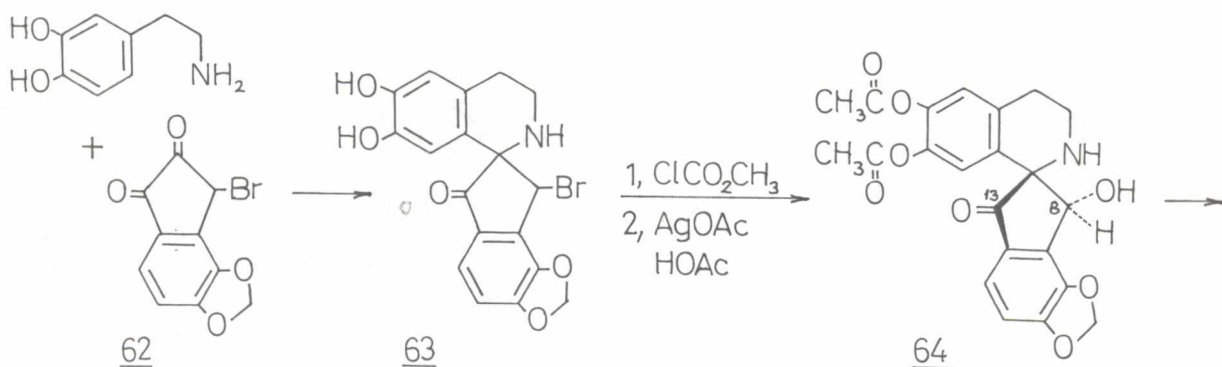
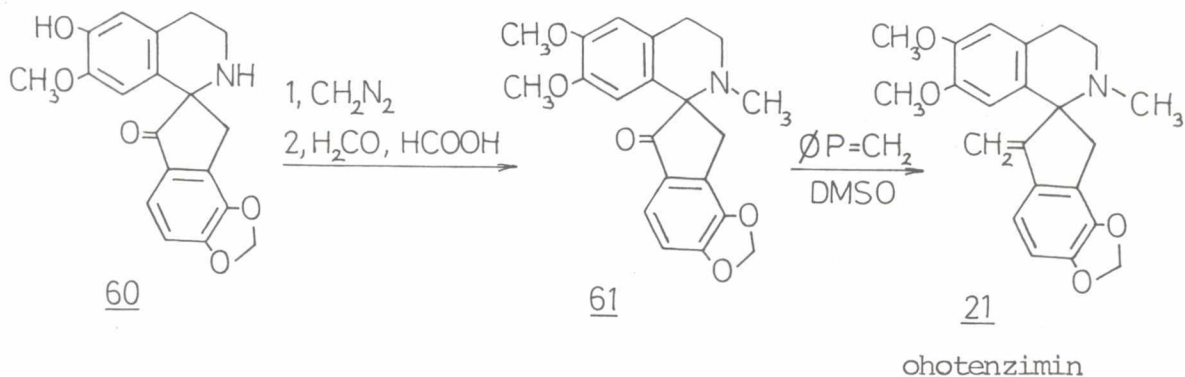
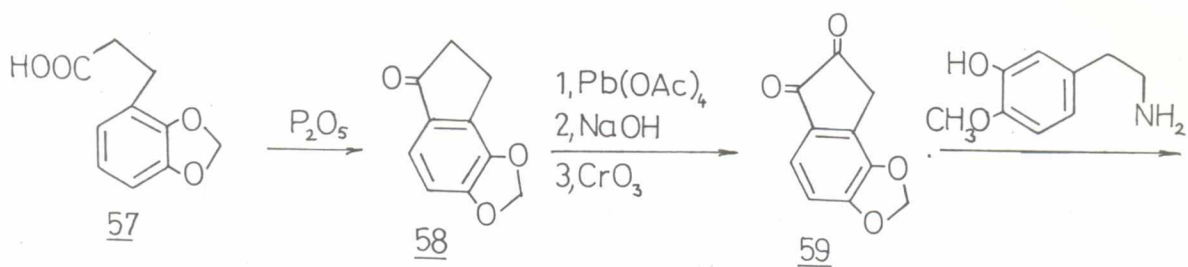
Az I-es típusú izokinolinszintézisek között hasonló fontossággal és gyakorlati jelentőséggel bír az aldehidek és fenetil-aminok között végbemenő Pictet-Spengler kondenzáció is. Széleskörű vizsgálatát és alkalmazását elsősorban annak köszönheti, hogy végrehajtása többnyire olyan enyhe körülményeket igényel, melyek élő szervezetben is fennállhatnak. Éppen ezért feltételezhető, hogy az egyszerűbb izokinolinvázú alkaloidok bioszintézise a növényekben hasonló úton megy végbe. Így a (-)-49 és (-)-50 természetben is előforduló aminosavak Pictet-Spengler kondenzációval történő előállítása biomimetikus szintézisnek is tekinthető⁸².



A fenti megközelítési módot használta fel KONDA⁸³ a (+)-laudanozin (52) aszimmetriás szintézisekor, melynek során dopa-metilészterből (53) és 54 glicidát sóból kiindulva jó optikai tisztasággal jutott el a kívánt l-benilizokinolinhoz (52).

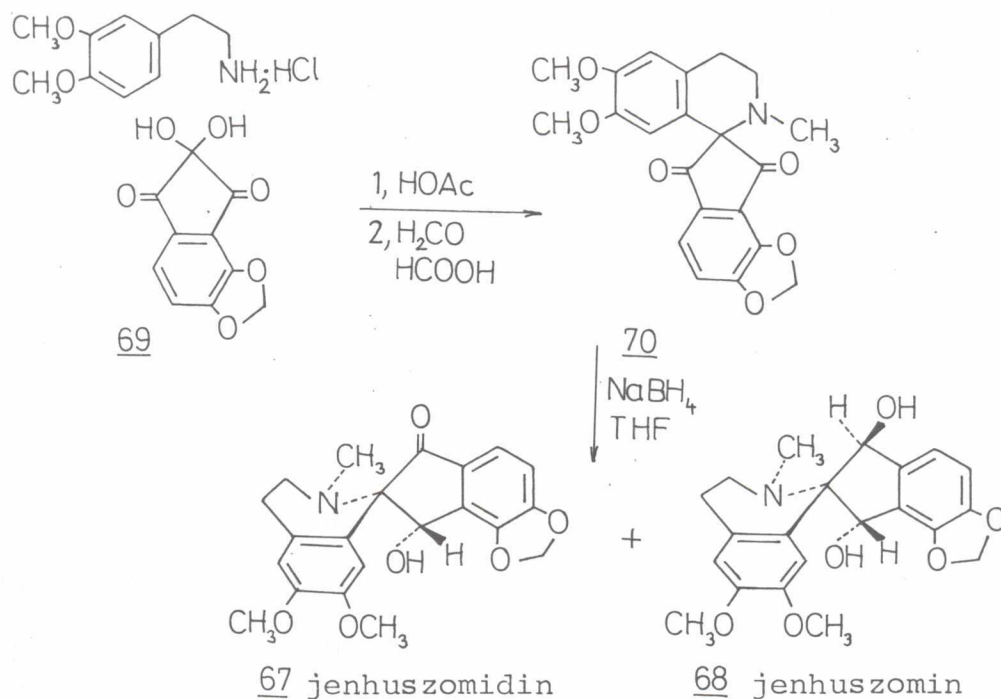


MACLEAN és kutatócsoportja egyszerűen kivitelezhető szintézis-módszert dolgozott ki spiro-benzilizokinolin-alkaloidok előállítására 1,2-indándion-vegyületek és megfelelően szubsztituált fenetil-származékok Pictet-Spengler kondenzációjával. Előbb az 59 indándionból kiindulva hozzáférhetővé tették a (+)-ohotenzimint (21)⁸⁴, majd a 62 3-helyet-



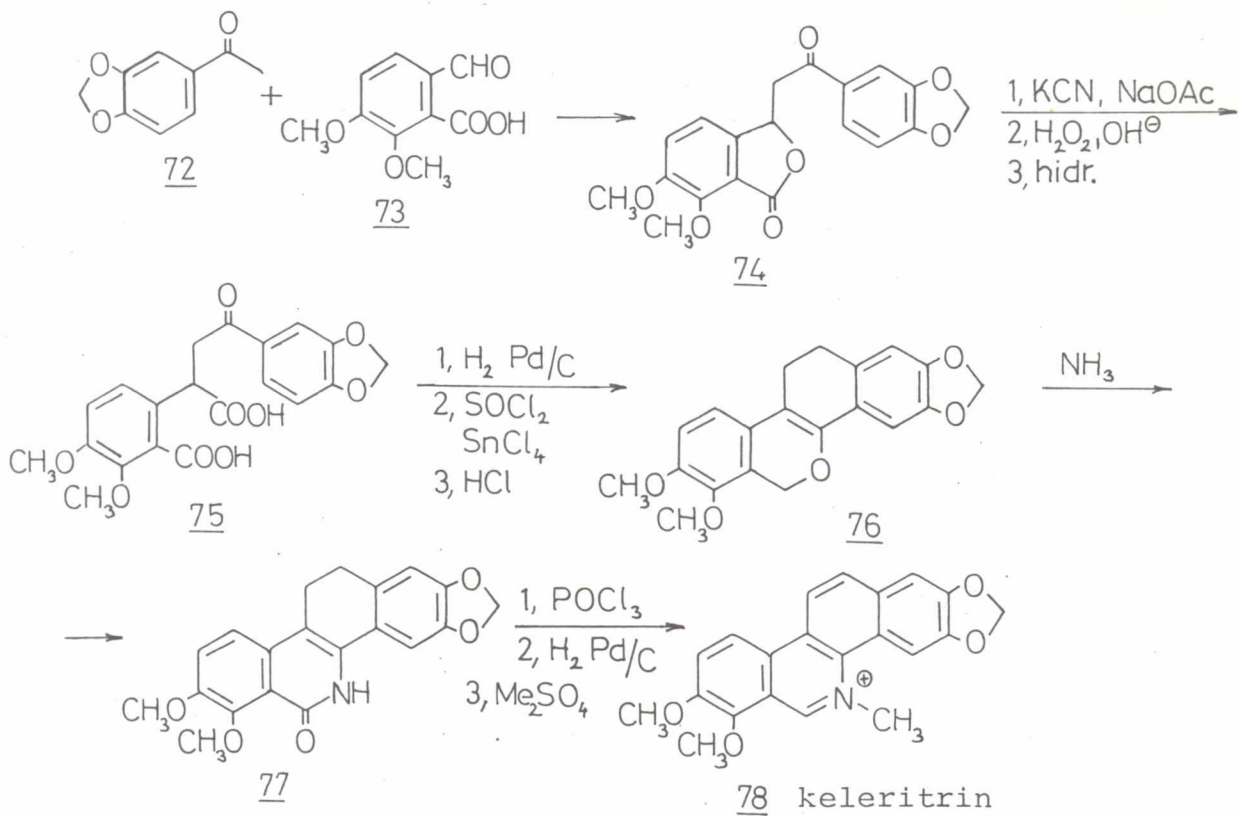
tesített-1,2-indándiont használva kapcsoló partnerként a racém koridaint (66) és jenhuszomidint (67), valamint ez utóbbiak C(8)-epimer analogonjait, a szibiricint és a raddeaint is szintetizálták⁸⁵.

Hasonló elv felhasználásával állították elő IRIE és munkatársai a (+)-jenhuszomint (68) és a (+)-jenhuszomidint (67) a 69 1,2,3-indantrion-származékból kiindulva⁸⁶.

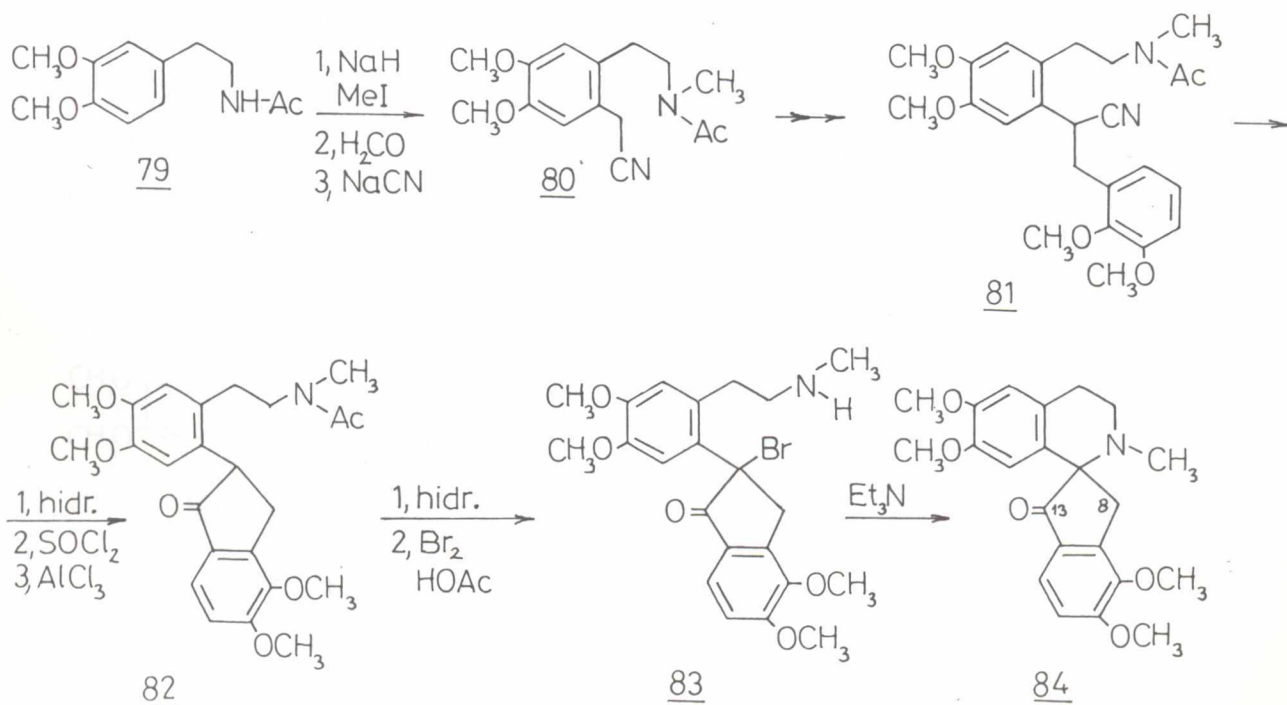


Az izokinolin B-gyűrű C(1)—N(2) kötésének gyűrűzárásával történő kialakítását ritkán alkalmazzák, elsősorban egyszerű alapvegyületek elérése céljából⁸⁷⁻⁸⁹.

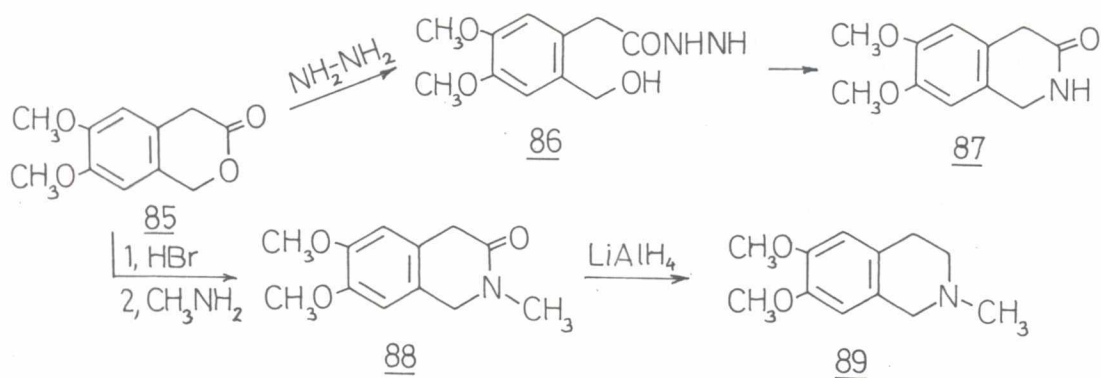
A II-es típusú izokinolin előállítások közül alkaloidok szintézisére leggyakrabban a megfelelően szubsztituált izokumarinok ammonolízisén alapuló módszert használják. Az eljárás hátránya, hogy a kulcsintermedierként szereplő izokumarint, mint például a keleritrin (78) opiánsavból (73) kiinduló szintézise esetén a 76 tetraciklust⁹⁰ - általában nehézkes előállítani.



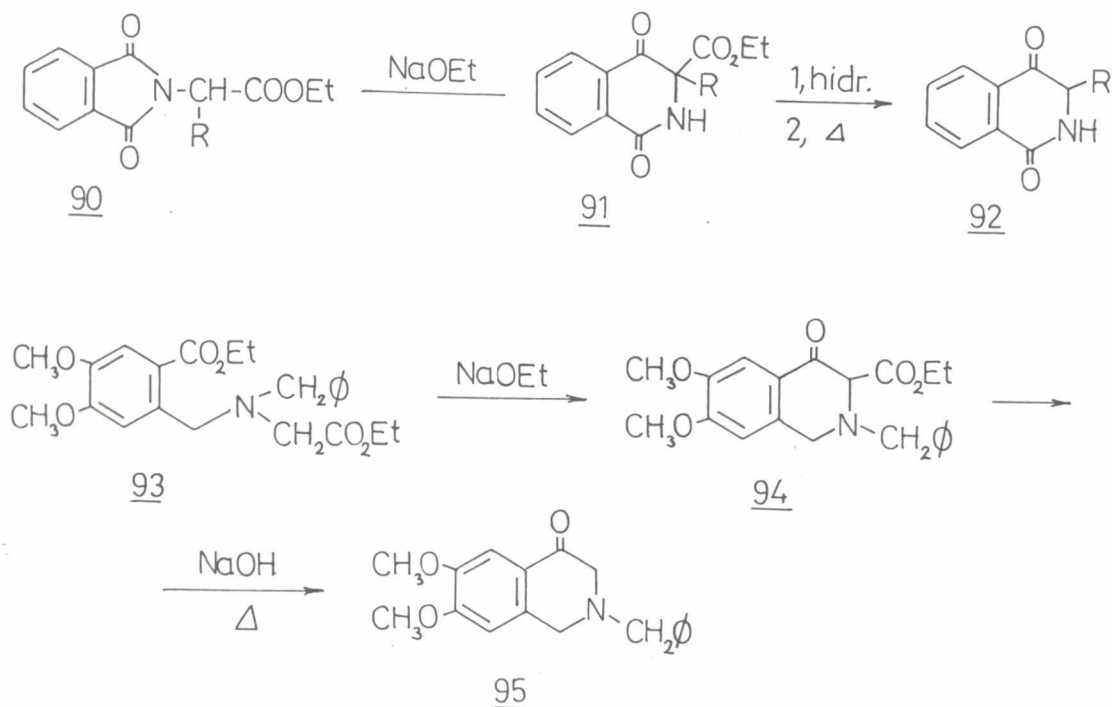
MANSKE és munkatársai α -halogén-ke-tonok szekunder nitrogénatomra történő alkilezésével jó termeléssel végrehajtható ciklizációs módszert dolgoztak ki a spiro-benzilizokinolin-váz felépítésére. Ennek során előbb létrehozták a kívánt spiro-centrumot és csak a szintézis utolsó szakaszában alakították ki az izokinolin-gyűrűt⁹¹.



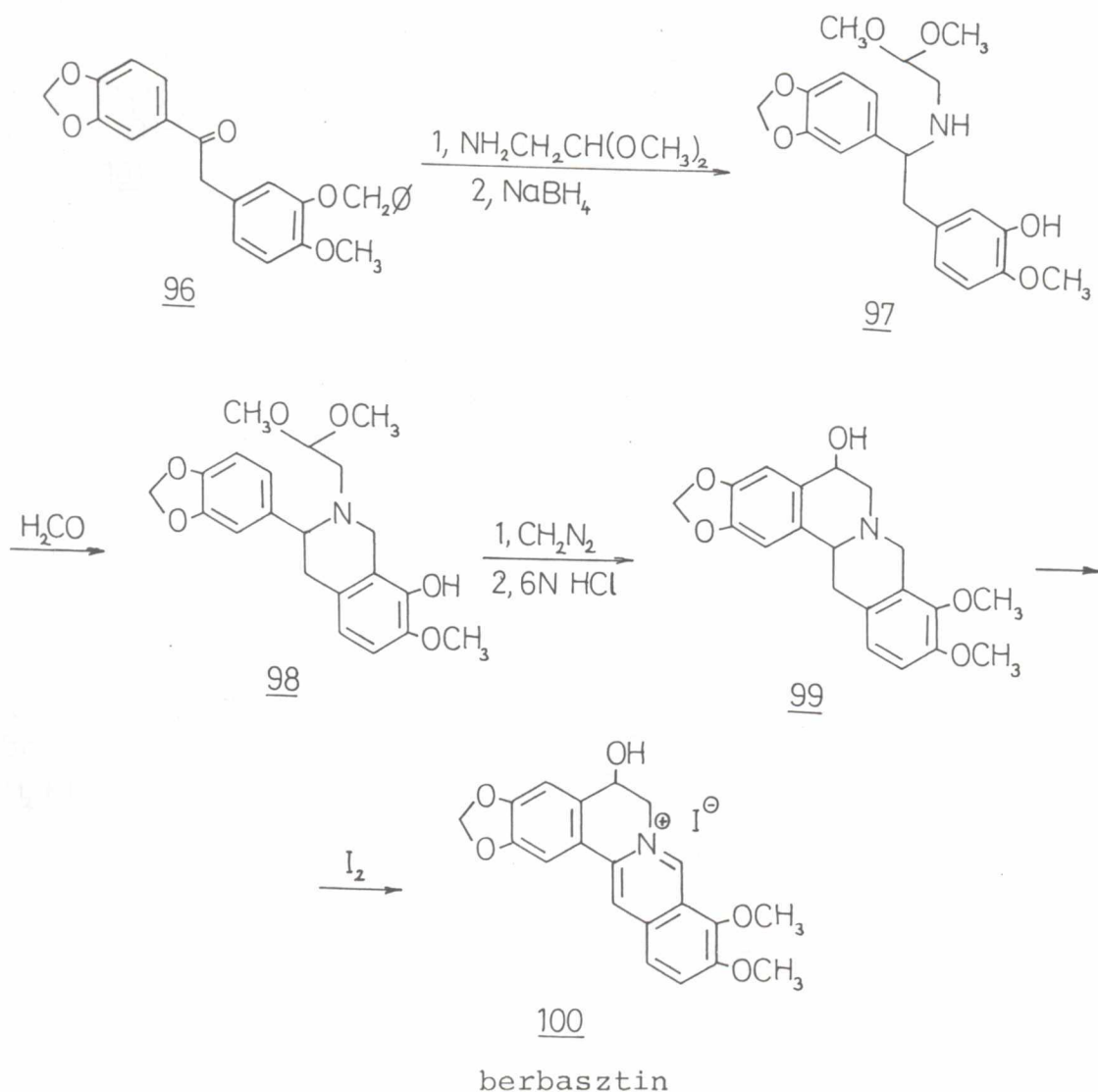
Ritkán alkalmazott módszer izokinolinvázas alkaloidok felépítésére a C(3) és N(2) atomok között végrehajtott kötés kialakítás; egyedül a 85 δ -lakton típusu vegyületek hidrazinnal, vagy gyűrűfelnyitás után primer aminokkal történő reakciója érdemel említést^{92,93}.



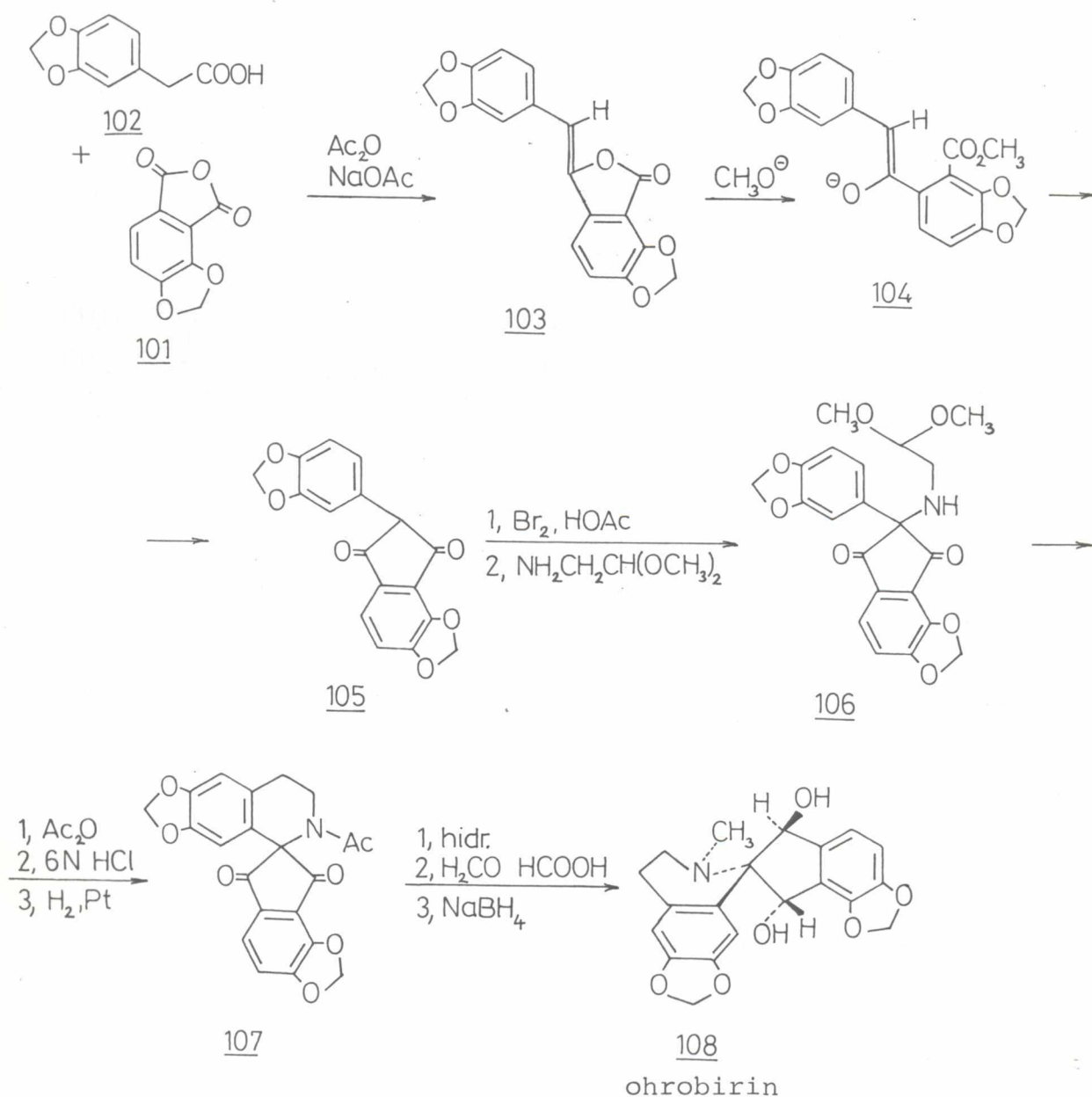
Hasonlóan ritkán alkalmazzák a IV-es típusu izokinolinváz felépítést is. Mindössze a Gabriel-Colman ftalil-glicin-észter átrendeződés⁹⁴ valamint, bizonyos esetekben, a Dieckmann kondenzáció⁹⁵ vezet a C(3) — C(4) kötés kialakításával izokinolinvázas vegyületekhez.



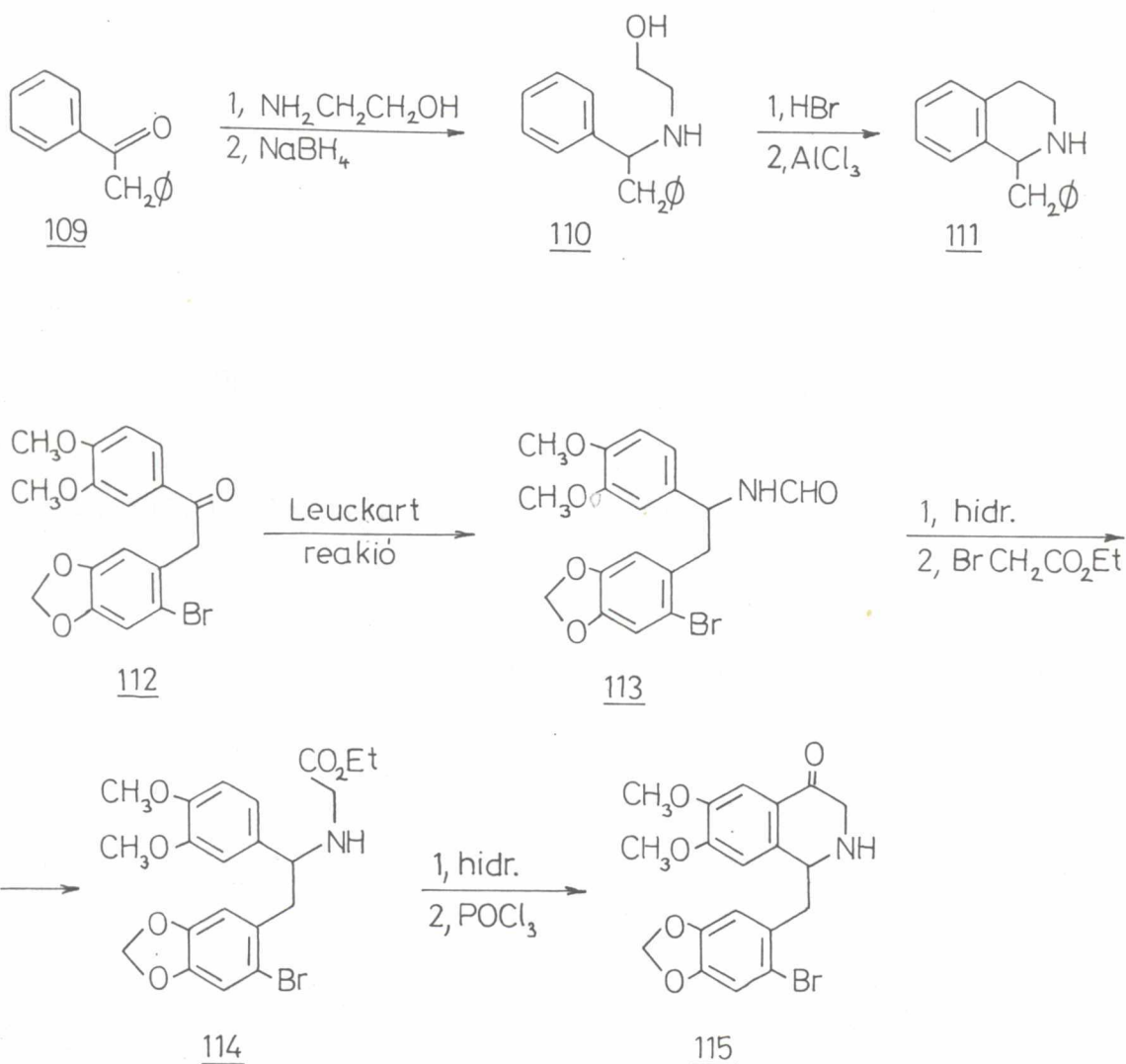
Az egyik leggyakrabban használt V-ös típusu izokinolin előállításai módszer a Pomeranz-Fritsch ciklizáció, melynek során a gyűrűrendszer C(4) — C(4a) kötése épül ki a stratégiai lépésben. Benzilamino-acetaldehid-dimetil-acetálok savas kezelése 4-hidroxi-tetrahidro-izokinolinokhoz vezet. Ugyanezen kiindulási anyagok erőteljesebb körülmények között az imin-acetálok ciklizációjához hasonlóan, aromás izokinolin-származékokat eredményeznek. A módszer kiválóan alkalmas a C(4) helyzetben hidroxi-szubsztituenst tartalmazó alkaloidok előállítására, miként azt a berbasztin (100) alább bemutatott szintézise illusztrálja⁹⁶.



Kanadai kutatók sikerrel alkalmazták a Pomeranz-Fritsch reakciót spiro-benzilizokinolin-alkaloidok szintézisekor. Az alábbiak szerint előállított 2-aryl-1,3-indándion (105) már tartalmazza a spirobenzil-szerkezeti elemet; ennek brómozása, majd benzilamino-acetaldehid dimetil-acetállá történő alakítása, végül savas ciklizációja és redukciója a (+)-ohrobirin (108) totálszintéziséhez vezetett⁹⁷.

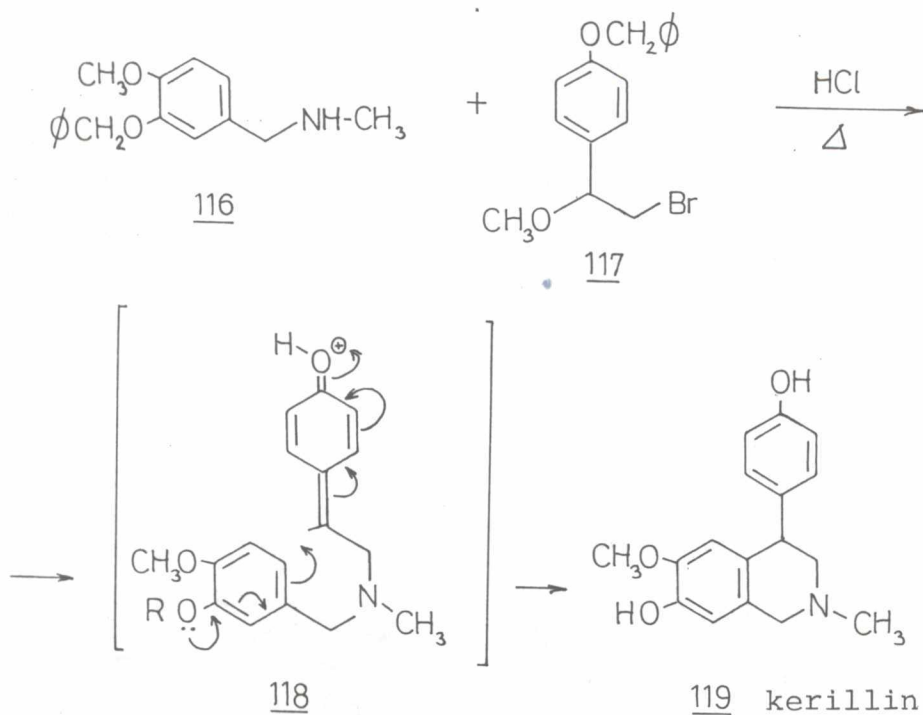


Az V-ös típusú izokinolinszintézisek közé sorolhatók a Friedel-Crafts alkilezéssel vagy acilezéssel végrehajtott C(4) — C(4a) gyűrűzárások. Az első esetben tetrahidro-izokinolinok⁹⁸, a második esetben izokinolon-4 vegyületek⁹⁹ a reakció végtermékei.



Érdekes - feltehetően a biomimetikus utnak megfelelő - savkatalizált fenolos kapcsolási reakciót dolgozott ki KAMETANI az idáig ismert egyetlen 4-arilizokinolin-alkaloid,

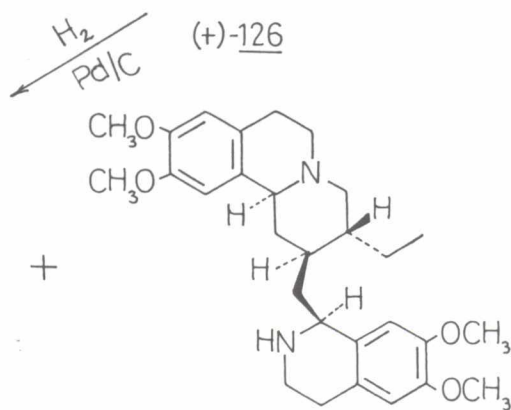
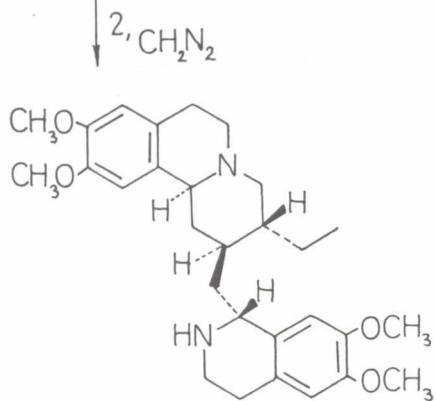
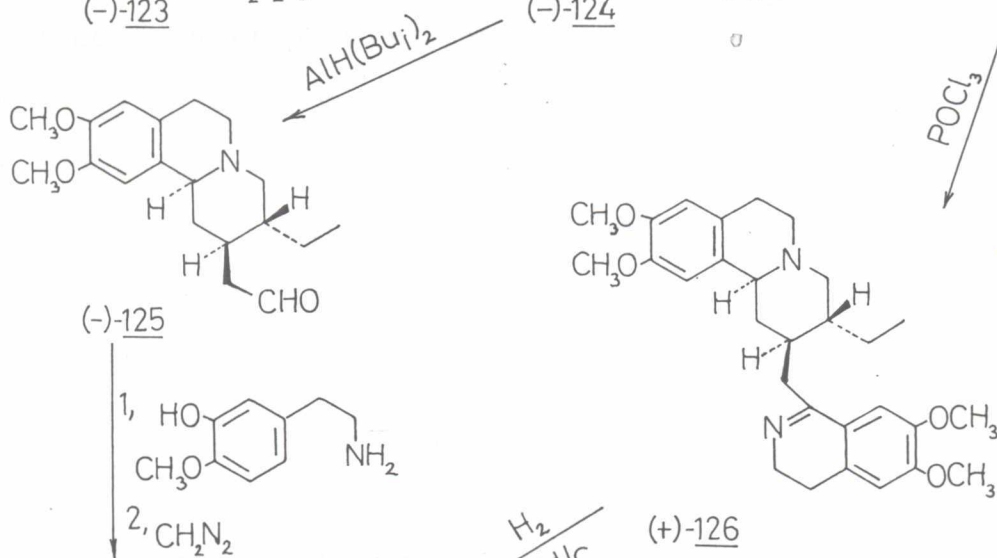
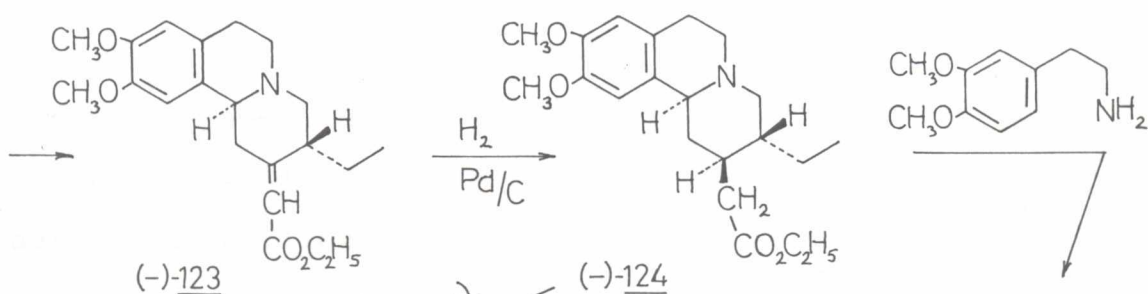
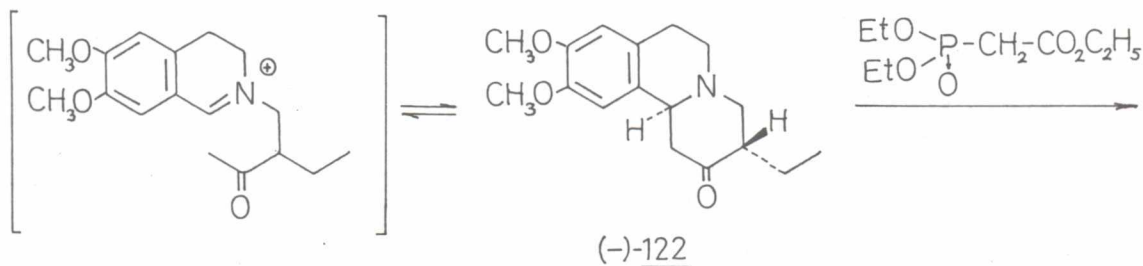
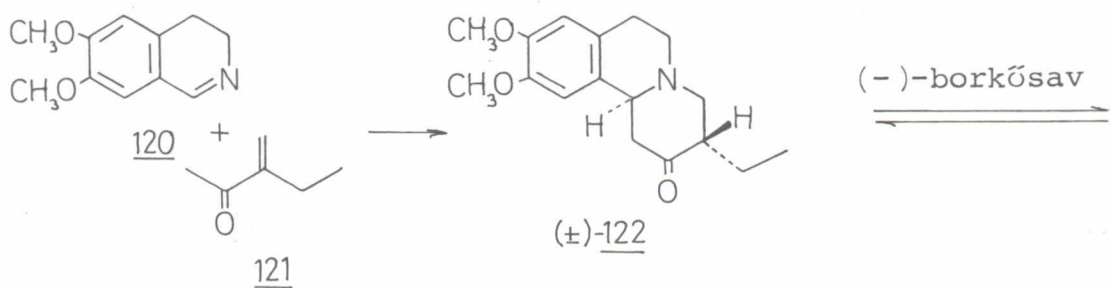
a kerillin (119) szintézisére¹⁰⁰.



1.3.2. Alkaloidok szintézise az izokinolinváz tovább- építésével

A bonyolultabb gyűrűrendszerrel rendelkező izokinolin-alkaloidok szintézise általában nem valósítható meg egyszerű izokinolin gyűrűzárással. Felépítésüket sok esetben a fent taglalt ciklizációk segítségével - leggyakrabban az I és V típus szerint - előállított és megfelelően szubsztituált izokinolin-vagy dihidroizokinolin-származékok lineáris továbbépítésével valósítják meg.

SZÁNTAY és munkatársai¹⁰¹ ezt az elvet alkalmazták a (-)-emetin (127) enantioszelektív totálszintézise



(-)-emetin

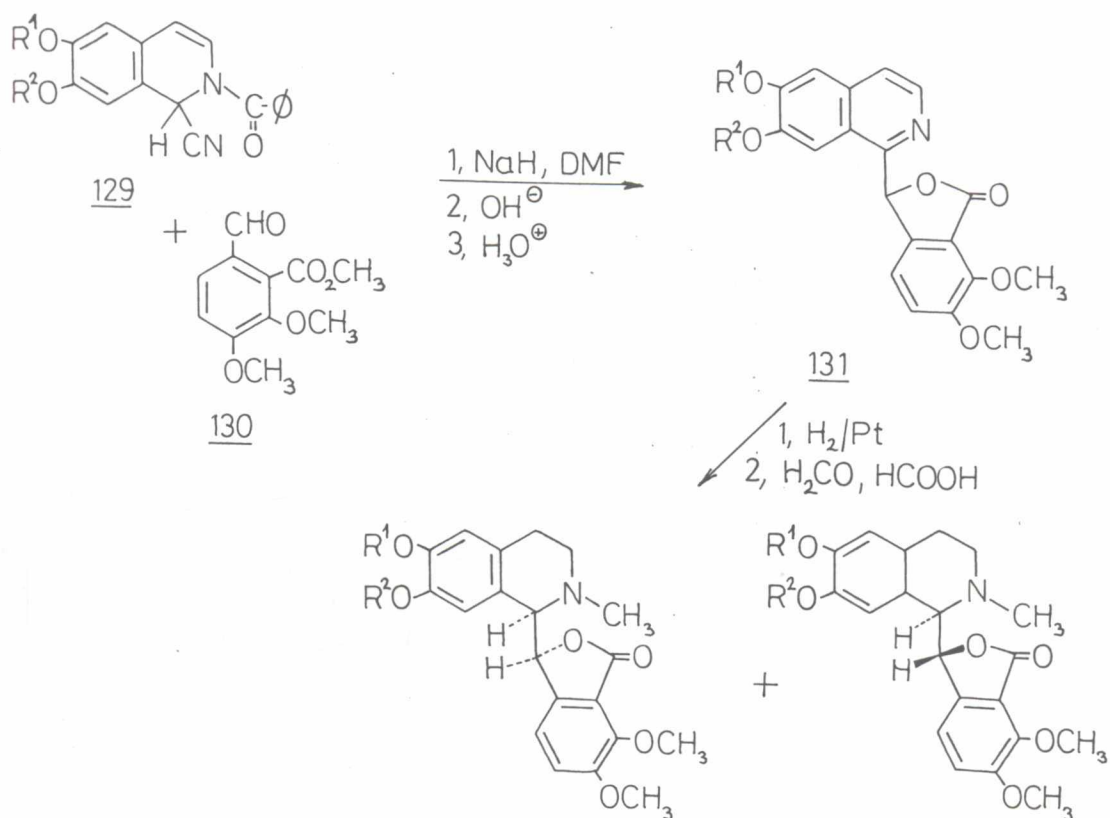
(-)-izoemetin

során. A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolint (120) 2-etil-butén-1-on-3-mal (121) reagáltatva 122 racém benzo[a]kinolizidin-származékot állítottak elő. Másodrendű aszimmetrikus transzformáció felhasználásával ezen kulcsintermedier teljes mennyiségét a természetes (-)-emetinnek megfelelő (-)-122 antipóddá alakították. Sztereoszelektív reakciók sorozatával ezután előbb a normál (2 α -H, 3 β -H, 11 β α -H) térszerkezetű (-)-124 kinolizidin-2-ecetsavésztert alakították ki, melynek diizobutil-alumínium-hidrides redukciója a természetben is előforduló (-)-protoemetinhez (125) vezetett*. A (-)-protoemetin (125) és homovanillilamin Pictet-Spengler ciklizációjával, majd azt követő metilezéssel jutottak el a (-)-emetin (127) és (-)-izoemetin (128) elegyéhez. Megjegyzést érdemel, hogy a (-)-124 észter homoveratrilaminnal történő kondenzációját követő Bischler-Napieralski gyűrűzárással, majd a C=N kettőskötés redukciójával is elérhető a (-)-emetin (127) és az (-)-izoemetin (128).

Ismert módszer az izokinolin-gyűrű továbbépítésére a Reissert-vegyületeken keresztül végrehajtott C(1)-szubsztitúció¹⁰³. Ezt a megközelítést alkalmazták debreceni kutatók ftalidizokinolin alkaloidok - az α -hidrasztin (133) és a β -hidrasztin (132), valamint a természetben elő nem for-

* A (-)-protoemetin (125) módosított szintézisében e sorok írója is résztvett, lásd Ref. 102.

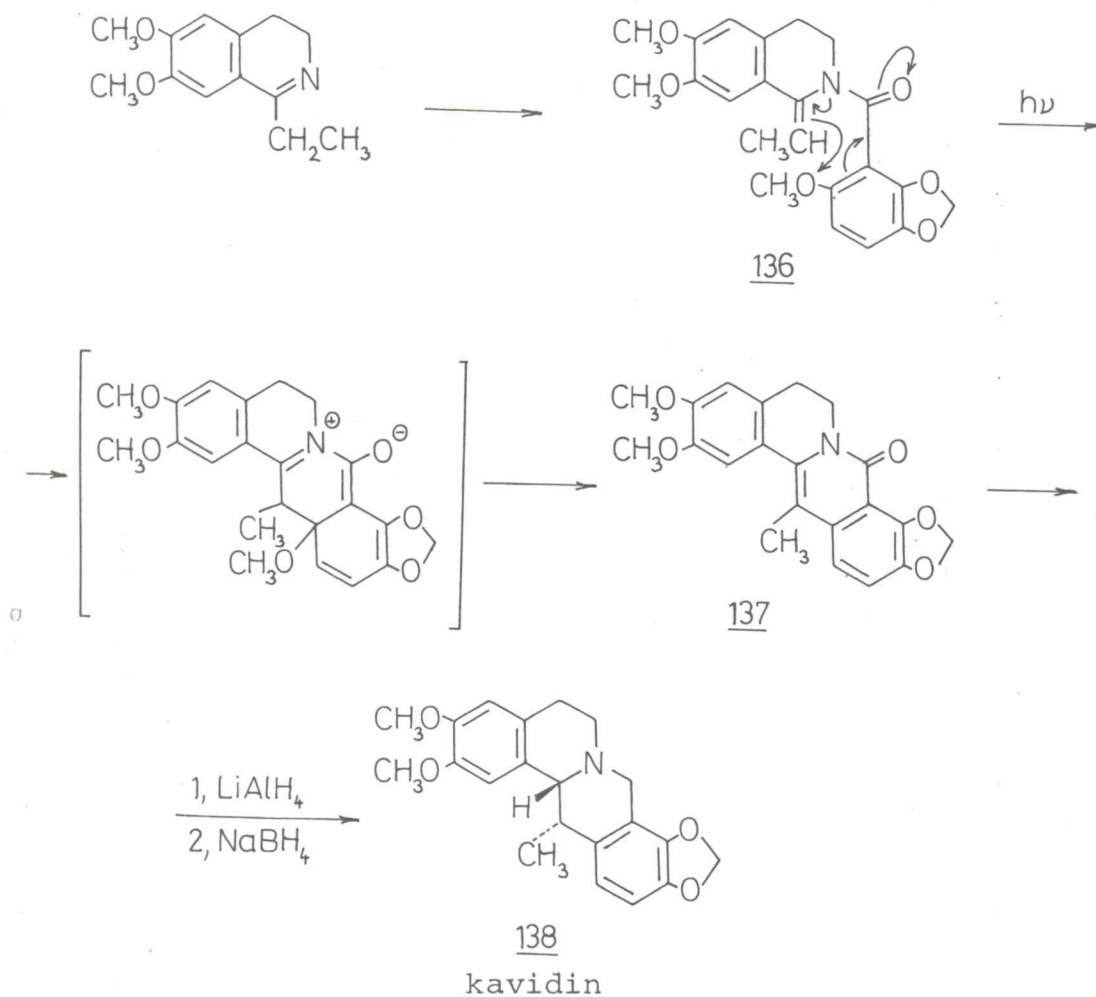
duló kordrasztin I és II izomerek (135,134) - szintézise-
kor¹⁰⁴.



$\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{CH}_2$ 132 β -hidrasztin 133 α -hidrasztin
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ 134 kordrasztin II 135 kordrasztin I

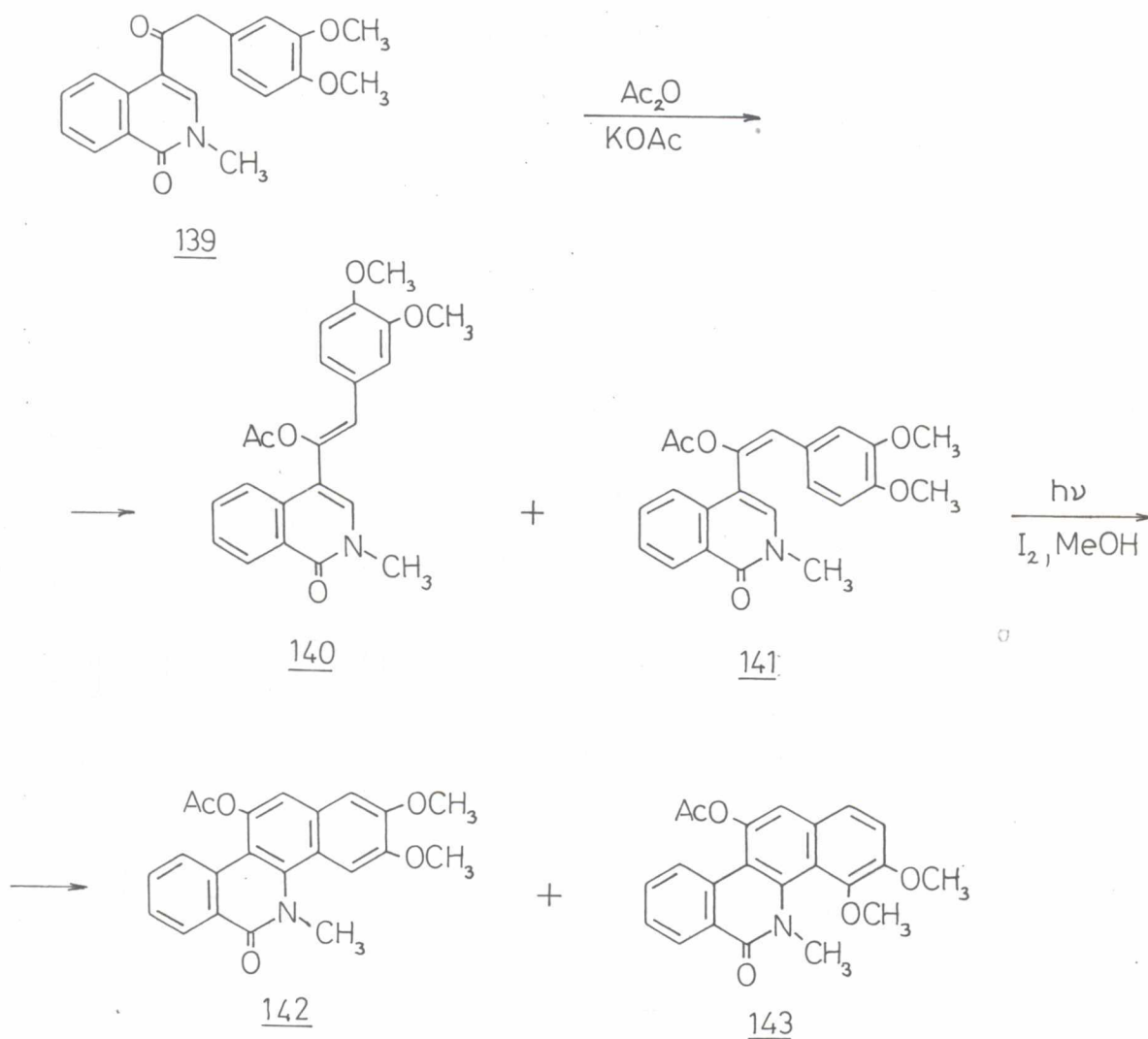
Különbözően szubsztituált protoberberinek, illetve benzofenantiridinek előállítására újtipusu szintézis-módszert dolgozott ki egymástól függetlenül NINOMIYA¹⁰⁵ és LENZ¹⁰⁶ kutatócsoportja. 1-Alkil-3,4-dihidro-izokinolinok aroilezésével nyert enamid fotociklizációjával 8-oxo-ber-

berin, majd ezt követő redukcióval tetrahydro-berberin származékot állítottak elő - lásd pl. a kavidin (138) szintézisét¹⁰⁷.



Különböző enamidok fotociklizációja gyakran használt reakció a benzofenantridin-alkaloidok és származékaik szintézise során. A kulcslépésként használt fotokémiai gyűrűzárás két különböző módon is felhasználható a benzofenantridin-váz kialakítására. Egyrészt alkalmazható egy V-ös típusú izokinolinszintézis megvalósítására, másrészt egy megfele-

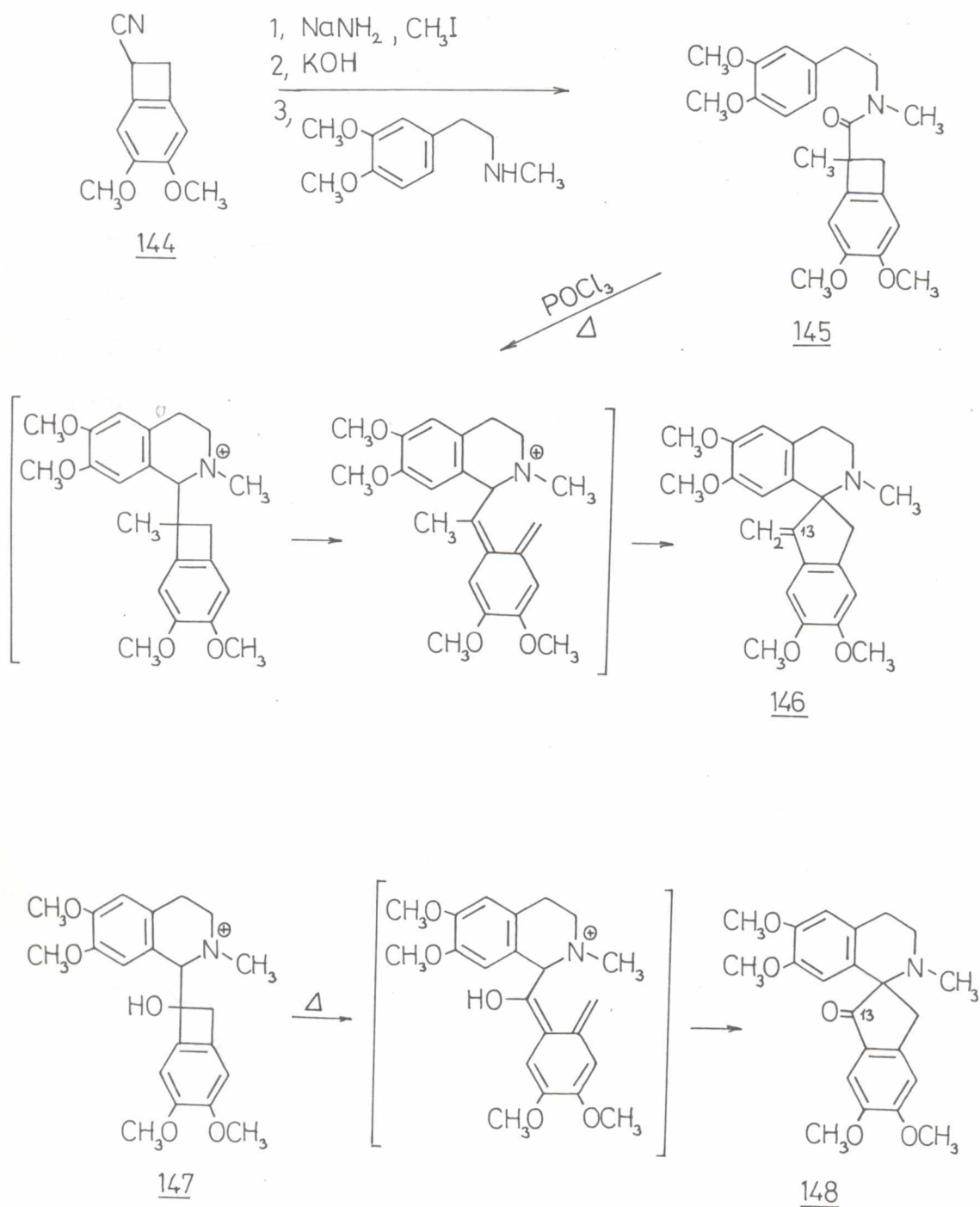
lően szubsztituált izokinolin továbbalakítására. Ez utóbbira példa a 142 és 143 aromás benzofenantridin származékok előállítása¹⁰⁸.



Spiro-benzilizokinolin alkaloid-analagonok szintézisére KAMETANI és munkatársai egy új elvi megközelítést fejlesztettek ki. Ciklobután-származékok termolízisével *in situ* kinon-metidet állítottak elő, melynek spontán ciklizációja

gyenge termeléssel ohotenzimin típusu /C(13)-metilén-
-szubsztituált/ spiro-benzilizokinolinhoz vezetett¹⁰⁹.

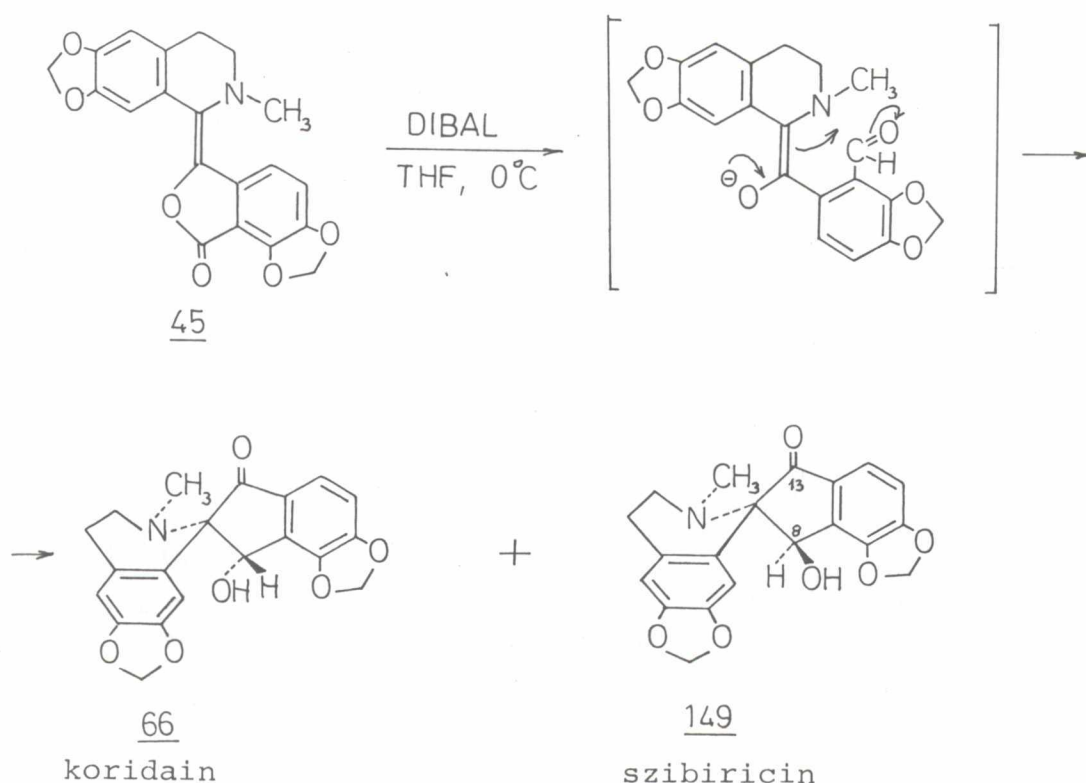
Ugyanezen elv felhasználásával később eljutottak a 13-as
helyzetben karbonilcsoportot tartalmazó spiro-benzilizo-
kinolin-analagonhoz (148) is¹¹⁰.



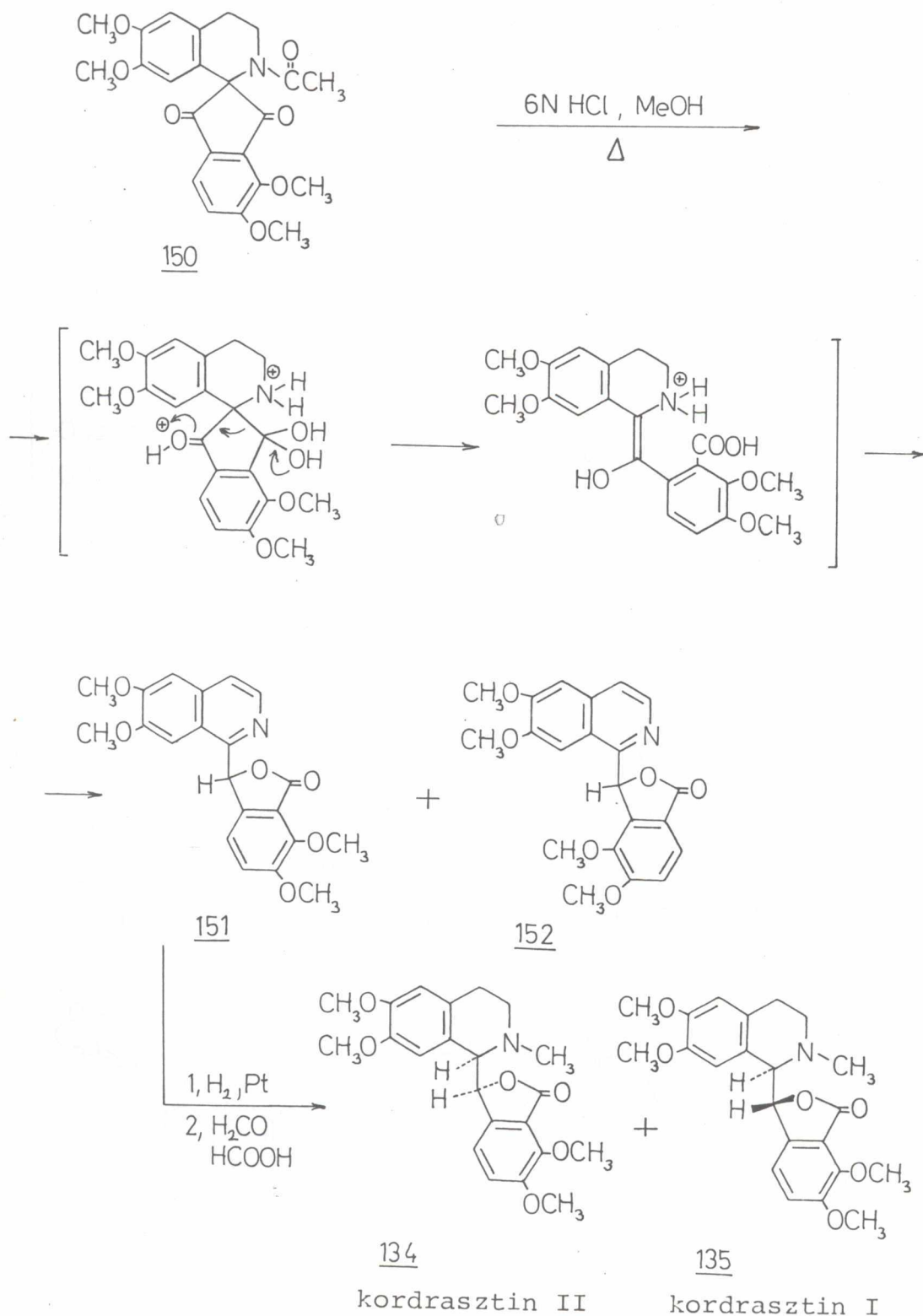
1.3.3. Izokinolin alkaloidok alapvázainak átalakítása

Az izokinolinváz alkaloidok szintézisének témakörén belül fokozott érdeklődésre tartanak számot az egyes alkaloidosztályok különböző gyűrűrendszereinek egymásba történő átalakítására irányuló kísérletek. Ezek ugyanis egyrészt újszerű szintézisutak kifejlesztését teszik lehetővé, másrészt a természetben ténylegesen végbemenő bioszintetikus vázátalakulási folyamatokra is felvilágosítást adhatnak.

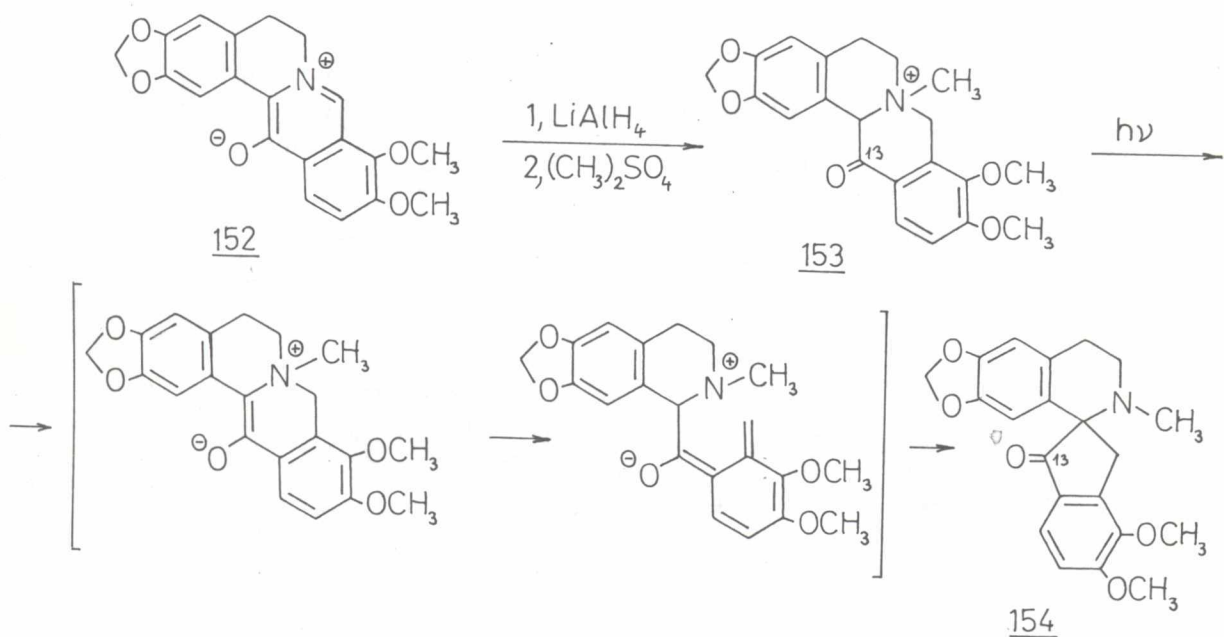
Kanadai kutatók körültekintő vizsgálatokat végeztek a ftalidizokinolin-váz spiro-benzilizokinolinná történő átalakítására. E célból az általuk korábban előállított 45 dehidro-bikukullin öttagu heterogyűrűjét redukтив uton di-izobutil-aluminiium-hidriddel felnyitották, amikor is a képződő enolát ciklizációja új irányt vett és spiro-benzilizokinolin alkaloidok - a koridain (66) és C(8)-epimerje a szibiricin (149) - 1:1 arányu elegye jött létre¹¹¹.



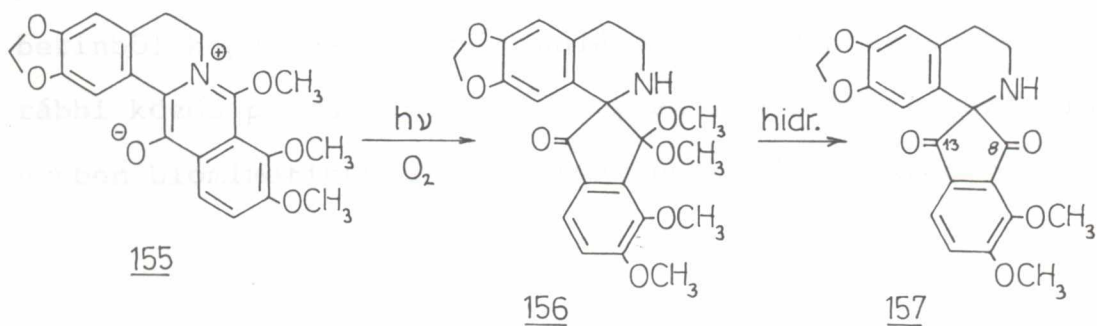
Sikerült a fordított irányú vázátalakítást is megvalósítani. A 150 spiro-benzilizokinolin savkatalizált átrendeződése 151 aromás ftalidizokinolinhoz vezet, melynek redukciója és Eschweiler-Clark metilezése *eritro* és *treo* kordrasztinokat (134 és 135) eredményez¹¹².



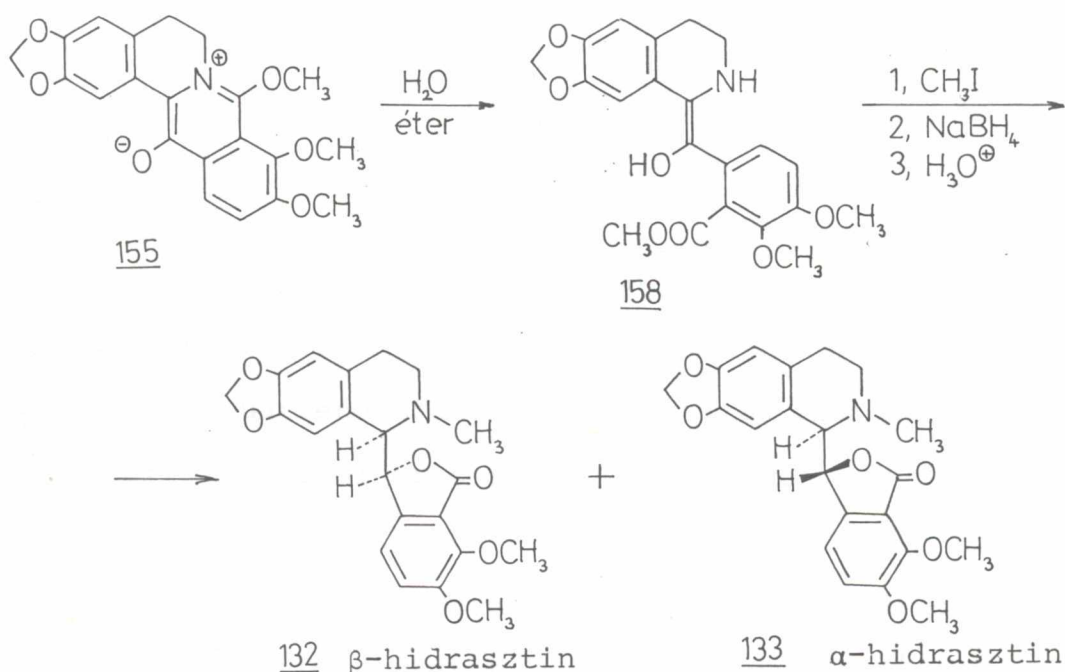
Protoberberinek átalakítását spiro-benzilizokinolinokká berberin-fenolbetainból (152) kiindulva N-metil-13-oxo-tetrahidro-protoberberinium són (153) keresztül fotokémiai úton ugyancsak kanadai kutatók valósították meg¹¹³. Feltételezésük szerint a bázikus körülmények között létrejövő kinon-metid intermedier ciklizációja vezet a 154 spiro-benzilizokinolinhoz.



A fentihez hasonló oxidatív fotolizissel jutott el HANAOKA 8-metoxi-berberin-fenolbetainból (155) kiindulva a 156 spiro-vegyülethez, melynek hidrolizise a 157 8,13-dioxo-spiro-benzilizokinolint adta¹¹⁴.

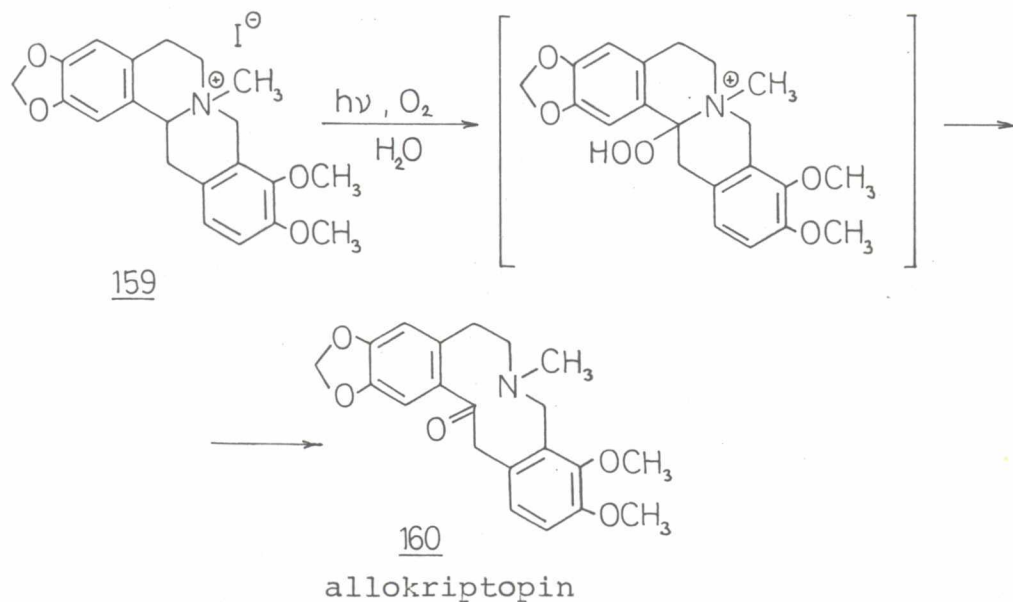


Rendkívül egyszerű protoberberin \rightarrow ftalidizokinolin átalakítást valósított meg SHAMMA és MONIOT, 8-metoxi-berberin-fenolbetainból (155) kiindulva. A C(8)-helyzetű maszkírozott karboxilcsoportot egyszerű hidrolizissal észterré alakították és a képződő dehidro-norhidrasztin-metilészter (158) metiljodiddal történő N-alkilezésével, majd azt követő redukcióval és laktonizációval α - és β -hidrasztinhoz (133, 132) jutottak¹¹⁵.

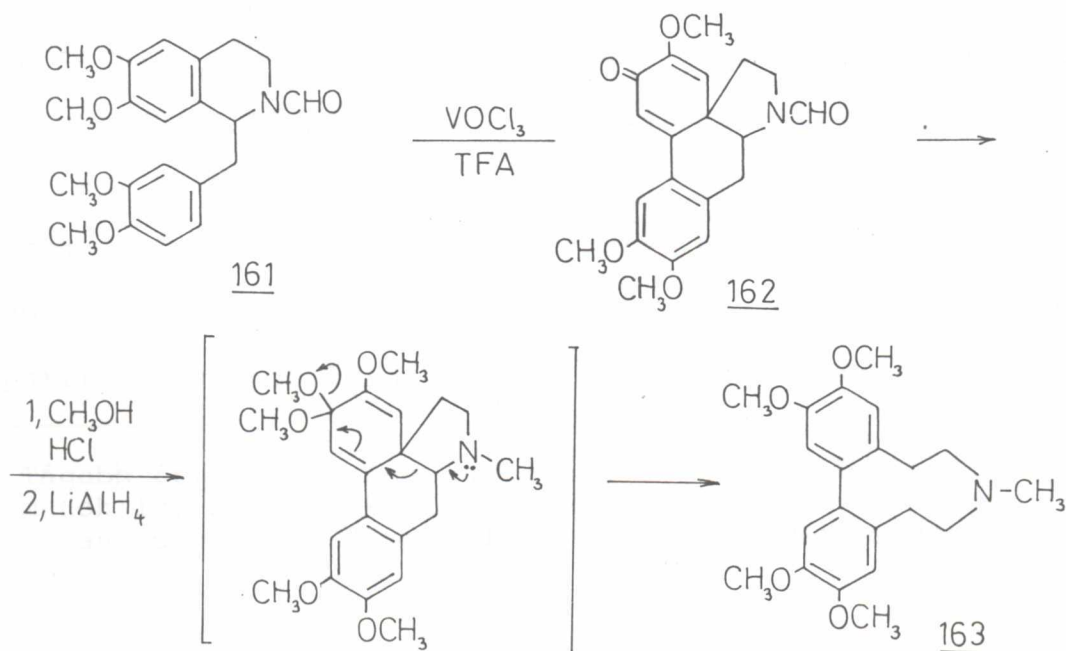


A berberin és a hidrasztin szerkezeti hasonlóságai valamint a fenti *in vitro* átalakítás egyszerűsége, szelektivitása és könnyű kivitelezhetősége nagymértékben valószínűsíti azt a feltételezést, hogy a hidrasztinok a természetben berberinből képződnek, vagy legalábbis bioszintézisüknek egy korábbi közös prekursorja van. Így az ismertetett vázátalakítás egyben biomimetikus transzformációnak is tekinthető.

Hasonlóan biomimetikus vázátalakításnak tekinthető a HANAOKA és munkatársai által kidolgozott fotokémiai oxidáció, melynek során a kanadin-metajodid (159) jó termeléssel a protopinváz aszallokriptopinná (160) alakítható át¹¹⁶.



KUPCHAN és munkatársai az N-formil-norlaudanozin (161) oxidatív gyűrűátrendeződését valósították meg vanádium-oxid-trifluoriddal trifluorecetsav jelenlétében. Az oxidáció során 162 neospirén alakul ki, amelynek megfelelő dimetilketál litium-alumínium-hidrides redukciója a dibenzazoninvázas (+)-O-metil-eribidint (163) eredményezte¹¹⁷.



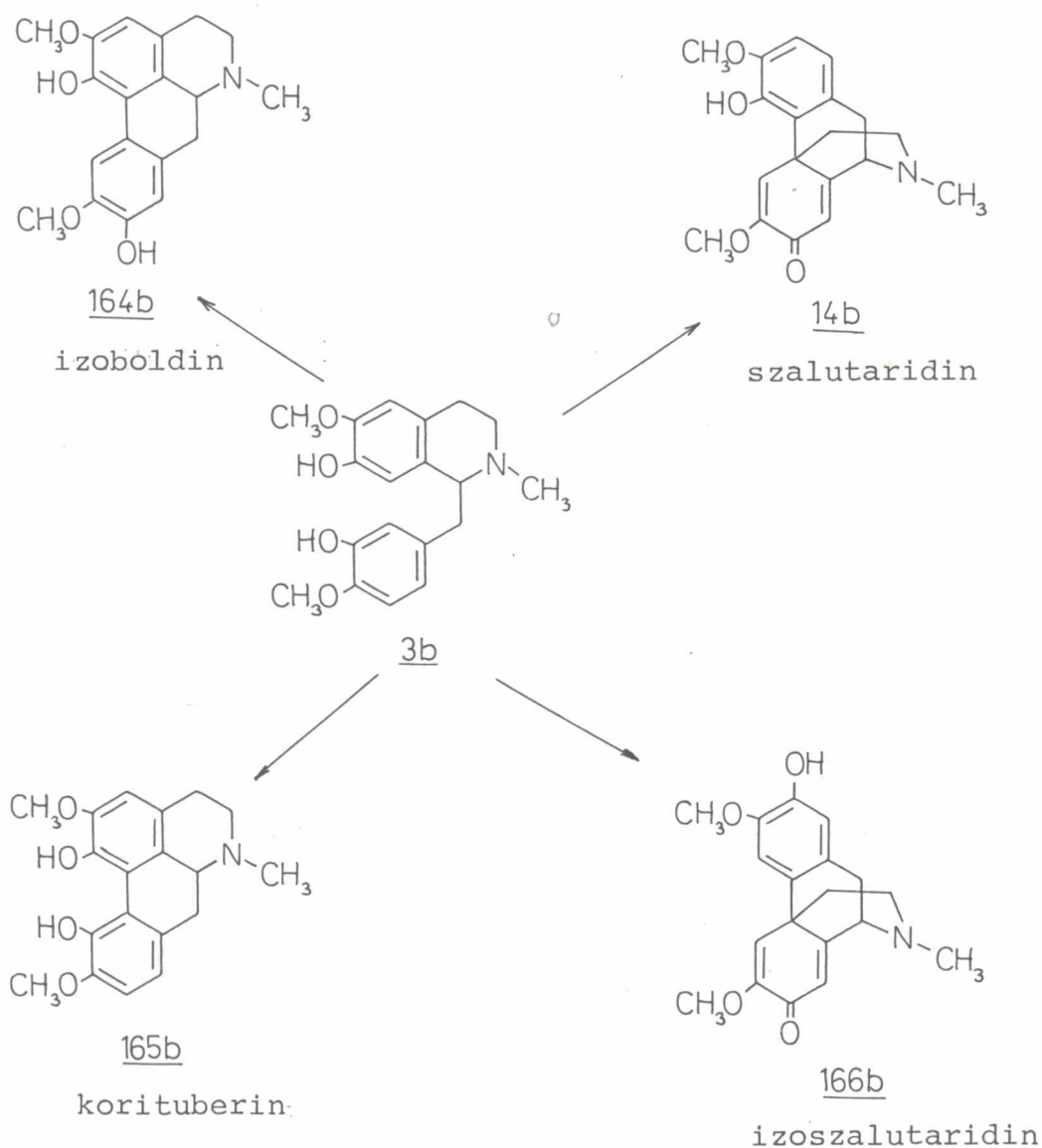
A különböző izokinolinvázás alkaloidok bioszintézise során igen gyakori az a folyamat, mikor két vagy több fenolos hidroxicsoporthot tartalmazó molekulán az egyik fenolos oxigénatom, illetve ezen szubsztituenshez képest *orto* vagy *para* helyzetű szénatom intramolekulárisan kapcsolódik egy másik fenolos hidroxil *orto* vagy *para* helyzetéhez^{*}. Az új C-C vagy C-O kötés kialakulásával járó - a természetben enzimek hatására végbemenő - ciklizációkat fenolos oxidatív kapcsolásnak nevezik, mely reakciók *in vitro* megvalósításai központi helyzetet foglalnak el a biomimetikus alkaloid-totálszintézisekre irányuló törekvések eszköztárában. Számos könyv és összefoglaló cikk foglalkozik a fenolos oxidatív kapcsolási reakció felhasználásával a különböző proaporphin és aporphin, kularin, morfinándienon (továbbá erythrina, amaryl-lidaceae és fenetilizokinolin) alkaloidok szintézisében¹¹⁸⁻¹²³.

Kutatómunkánk kitűzött céljait figyelembevéve a 6. ábra az 1-benzilizokinolin-vázás alkaloidok fenolos oxidatív kapcsolással végbemenő vázátalakulásait - konkrétan a retikulin (3b) intramolekuláris gyűrűzárási reakcióját - mutatja be. A retikulin (3b), mely A és C gyűrűjén egy-egy szabad fenolos hidroxicsoporthot tartalmaz, fenolos oxidatív gyűrűzárása elvileg négy különböző termékhez vezet. Egyrészt a morfinándienon-vázás szalutaridin (14b) (*para-orto'* kapcsolás), illetve ennek izomerje az izosalutaridin (166b) (*para-para'*), másrészt az aporphinvázás izoboldin (164b) (*orto-para'*) és korituberin

* Tágabb értelemben ide tartoznak azok a vázátalakulási folyamatok is, mikor a kapcsolás nem intra- hanem intermolekulárisan megy végbe dimer alkaloidokat eredményezve.

(165b) (*orto-orto'*) képződhet (lásd 6. ábra). Ezen gyűrűrendszer-átalakítási reakciók közül mind biogenetikus, mind preparatív kémiai szempontból a szalutaridin (14b) típusu morfinandienon-váz kialakítása a legjelentősebb.

6. ábra: A retikulin (3b) fenolos oxidatív gyűrűzárásának lehetséges reakció-irányai



A morfin (12a) ill. kodein (12b) biomimetikus totál-szintézisét célzó vizsgálatok során - melynek kulcsproblémája a retikulin (3b) regioszelektív intramolekuláris *para-orto*' kapcsolásának *in vitro* végrehajtása - a szóbanforgó vázátalakítási reakciót alaposan tanulmányozták. A retikulin (3b) $K_3Fe(CN)_6$ -dal¹²⁴⁻¹²⁷, MnO_2 -dal¹²⁸, celit hordozóra felvitt $AgCO_3$ -tal¹²⁷, illetve $VOCl_3$ -dal¹²⁹ végrehajtott oxidációja minden esetben izosalutaridint (166b) vagy/és izoboldint (164b) eredményezett. A kívánt irányu, *para-orto*' kapcsolat létrejöttét; a szalutaridin (14b) képződését mintegy 0,03 %-os termeléssel egyedül BARTON és munkatársai^{68c} tudták kimutatni izotóphigitáson alapuló mennyiségi meghatározással.

Az első preparatív szempontból is értékes biomimetikus 3 \rightarrow 14 gyűrűrendszer átalakítás SCHWARTZ és MAMI nevéhez fűződik; N-acil-norretikulin-származékok tallium-trisz-trifluoracetátos oxidációjával 16-35 %-os korrigált termeléssel N-acil-norszalutaridinekhez jutottak¹³⁰. Ezen regioszelektív átalakítás reális lehetőséget nyitott a tebain (16), a kodein (12b) és a morfin (12a) totálszintézisére, mely feladat kutatócsoportunk céljai között is szerepelt.

2. Fejezet

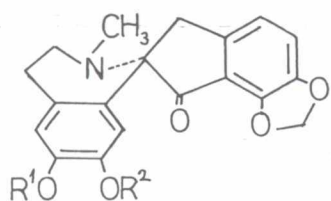
Disszertációm következő részében a SZÁNTAY CSABA és MAURICE SHAMMA professzorok intézeteiben végzett kutatómunkám azon eredményeiről kívánok beszámolni, melyek egyrészt az izokinolin alkaloidok nagy családjának további bővüléséhez, valamint biogenetikus és kémiai összefüggéseinek újabb felismeréseihez vezettek, másrészt egyes konkrét sztereokémiai problémák megoldásában hoztak újat, illetve különböző alkaloidok totálszintézisét eredményezték.

2.1. A *Fumaria parviflora* Lam. alkaloidjai¹³¹

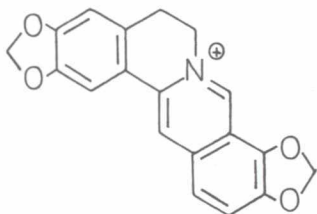
Az izokinolinvázas alkaloidok különböző gyűrűinek szubsztitúciója a variációs lehetőségek széles körét mutatja. Különböző számú és helyzetű metoxi-, metiléndioxi-, fenolos hidrox-, esetleg C-metilcsoportok helyezkedhetnek el a molekulákat felépítő gyűrűrendszeren. Ezen megállapítás alól érdekes kivétel a spiro-benzilizokinolin-alkaloidok osztálya, melynek tagjai D-gyűrűjük 9-es és 10-es szénatomjához kapcsolódva kizárólag metiléndioxi - csoportot tartalmaznak⁵⁷. Ez a felismerés indított el bennünket abba az irányba, hogy tanulmányozzuk a spiro-benzilizokinolin-alkaloidok kémiai sajátosságait annak reményében, hogy választ találunk ezen szigorú szubsztitúciós szabály kémiai (biokémiai) hajtóerejére.

A spiro-benzilizokinolin-alkaloidok tanulmányozása azonban megfelelő mennyiségű kísérleti anyagot kívánt, melyet nem szintézissel, hanem növényi forrásból történő izolálással kívántunk biztosítani.

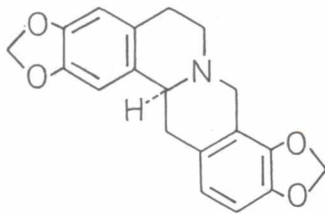
7. ábra: A *Fumaria parviflora* Lam. ismert alkaloidjai



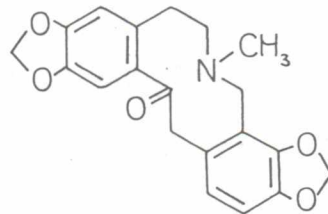
- 167 $R^1 + R^2 = CH_2$ (+)-fumarilin
168 $R^1 = R^2 = CH_3$ (+)-parfumidin
169 $R^1 = CH_3$ $R^2 = H$ (+)-parfumin
170 $R^1 = CH_3$ $R^2 = \beta\text{-D-glükóz}$ (+)-parviflorin



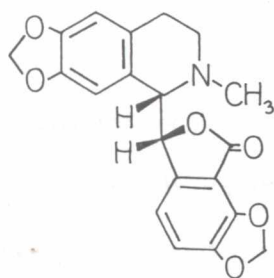
20 koptiszin



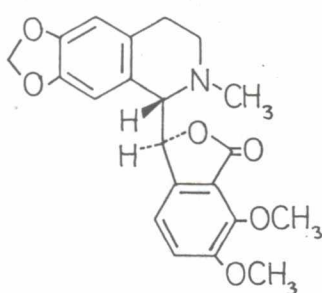
19 (-)-sztilopin



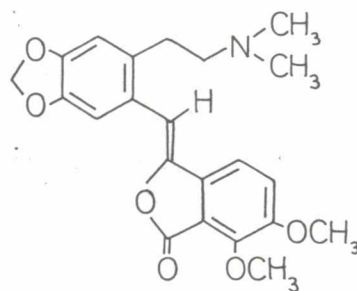
171 protopin



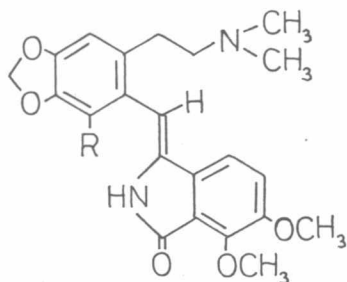
48 (+)-bikukullin



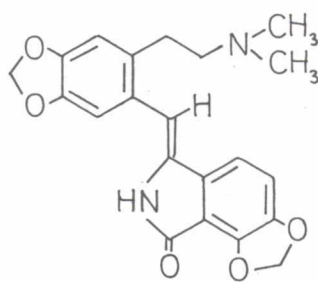
133 (+)-α-hidrasztin



172 N-metil-hidrasztin

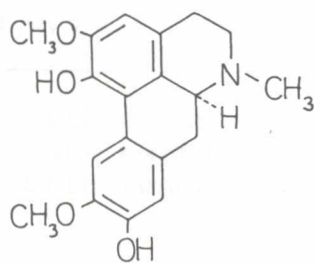


173 $R = OCH_3$ narceinimid

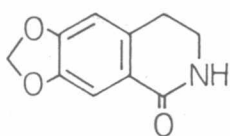


175 fumaramin

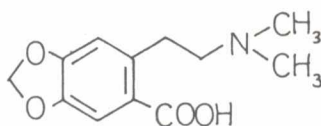
174 $R = H$ fumaridin



164b
(+)-izoboldin



176 N-nor-oxihidrasztinin



177
fumariflorin

Izolálási munkánk nyersanyagaként az Indiában és Pakisztánban honos *Fumaria parviflora* Lam. növényt választottuk (botanikailag azonos a *Fumaria indica* Pugsley-vel), mivel természetes anyag összetételében a spiro-benzilizokinolin-alkaloid tartalma a korábbi vizsgálatok¹³² alapján jelentősnek mutatkozott. Irodalmi adatok szerint a tanulmányozni kívánt (+)-fumarilin (167), a (+)-parfumidin (168) és (+)-parfumin (169) mellett a *Fumaria parviflora* Lam. a 7.ábrán bemutatott alkaloidokat tartalmazza^{42,132}. Spiro-benzilizokinolin-alkaloidok preparatív mennyiségben történő kinyerése céljából 12 kg szárított *Fumaria parviflora* Lam. levélből készített mintegy 46 g nyers etanolos extraktumot* szilika gél oszlopon előbb kloroformmal, majd kloroform-metanol 100:1 eleggyével kromatografáltuk. Az egyes frakciókat ismételt preparatív réteg kromatográfiával tisztítottuk, majd mindenegyes izolált anyag teljes szerkezetfelderítését elvégeztük. A 7.ábrán bemutatott alkaloidok azonosításán kívül az a cél is vezetett, hogy tekintettel az elválasztásra került nyers extraktum nagy mennyiségére, esetleg további alkaloidok jelenlétét is ki tudjuk mutatni.

Minor alkaloidok keresésére és azonosítására irányuló munkánk kezdetén két sárga, az UV lámpa alatt jellegzetesen fluoreszkáló anyagot sikerült tisztán elválasztanunk 16 mg illetve 0,5 mg mennyiségben. A tömegspektrum tanúsága szerint a két

* A pakisztáni Lahore mellett gyűjtött növény etanollal kinyert nyers extraktumát Dr.S.Fazal Hussain pakisztáni kutató bocsátotta rendelkezésünkre.

szerint a két vegyület csupán az A-gyűrű metiléndioxi-, illetve dimetoxi-szubsztitúciójában különbözik egymástól. Ezt alátámasztja a pontos tömegmérés is, miszerint az izolált vegyületek a $C_{20}H_{14}O_4NCl^{\oplus}$ és a $C_{21}H_{18}O_4NCl^{\oplus}$ összegképletekkel jellemezhetők.

UV spektroszkópiás vizsgálatok (lásd 2.táblázat) a vázszerkezeti azonosság bizonyítása mellett sejtetni engedték, hogy ezen minor alkaloidok oly nagymértékben kiterjedt konjugációval rendelkeznek, melyekre nincs példa az eddig ismert izokinolin alkaloidok körében.

2. Táblázat: A *Fumari parviflora* Lam. ismeretlen sárga alkaloidjainak UV spektrumai

MeOH		MeOH + H ⁺		
	λ_{max}	log ϵ	λ_{max}	log ϵ
M ₁ ⁺ 332 alkaloid	233	3,94	257	3,91
	283	3,92	274	3,94
	323	3,57	328	3,84
	349 sh	3,14	346	3,67
	λ_{min}	log ϵ	λ_{min}	log ϵ
	256	3,62	264	3,90
	310	3,50	299	3,46
	λ_{max}	log ϵ	λ_{max}	log ϵ
M ₂ ⁺ 348 alkaloid	234	3,90	257	3,76
	286	3,85	277	3,82
	323	3,48	327	3,65
	350 sh	3,21	348	3,47
	λ_{min}	log ϵ	λ_{min}	log ϵ
	256	3,59	262	3,75
	312	3,45	300	3,43

Bázis jelenlétében az UV spektrum mindkét anyag esetében a MeOH-ban mért értékekkel egyezett meg.

A nagyobb mennyiségben rendelkezésre álló anyag TFA-d jelenlétében felvett ^1H NMR szinképe szinte teljesen nélkülözte az alifás protonok jeleit, csupán két metiléndioxi- (δ 6,27 s, 6,47 s) és egy N-metilcsoport abszorpciója (δ 4.95 s) jelentkezett. A spektrumból a gyűrűrendszerre vonatkozóan mindössze annyit tudtunk megállapítani, hogy kétszer két azonos csatolási állandóju dublett (7,86 d; 8,43 d; $J = 9,1\text{Hz}$, illetve 8,14 d; 8,31 d; $J = 8,8\text{Hz}$) és három éles szingulett (δ 7,45 s, 7,89 s, 9,66 s) jelzi protonjait.

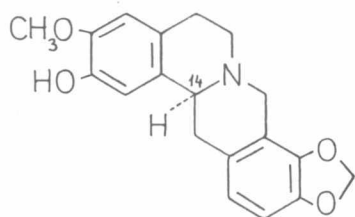
Munkahipotézisként több szerkezetet felírtunk, de megnyugtatóan igazolni egyiket sem tudtuk. Minden erőfeszítésünk csupán azt a bizonytalan érzést hagyta bennünk, hogy két, mindezideig ismeretlen újtipusu gyűrűrendszerrel rendelkező természetes anyag van a kezünkben. Sajnos az anyagok csekély mennyisége szinte reménytelenné tette szerkezetük megbízható igazolását, hiába próbálkoztunk hónapokon keresztül.

Izolálási munkánk a fent ismertetett kinzó probléma megoldatlansága ellenére a kívánt célon, a preparatív igényeket kielégítő mennyiségű spiro-benzilizokinolin-alkaloidok kinyerésén tulmenően hozott bizonyos sikert is. A növényi extraktumból izoláltunk és azonosítottunk két minor alkaloidot. Tisztán elkülönítettünk 20 mg (+)-adlumidint (47) és 35 mg (-)-keilantifolint (42), mely alkaloidok előfordulása a *Fumaria parviflora* Lam.-ban mindezideig ismeretlen volt.

A korábban csak egyetlen alkalommal izolált (-)-keilantifolin (42)—japán kutatók mutatták ki jelenlétét a *Corydalis platycarpa* Makino (*Fumariaceae*) növényben¹³³ — szerkezete csupán alapvázát és annak szubsztitúcióját tekintve volt ismert. A C(14) kiralitáscentrum S abszolút konfigurációjának meghatározása az általunk izolált minta összehasonlító CD vizsgálata¹³⁴ alapján vált lehetségessé.

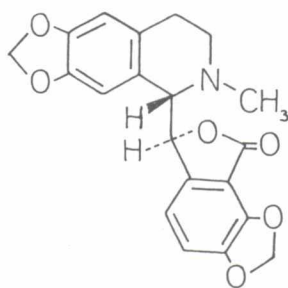
További sikerként egy eddig ismeretlen ftalidizokinolin-váz-alkaloid izolálásáról is beszámolhatunk. A 4 mg mennyiségben kinyert és általunk (-)-korlumnak (178) elnevezett alkaloid részletes spektroszkópai vizsgálatával igazoltuk a ftalidizokinolin-váz jelenlétét, az A- és D-gyűrűk megadott szubsztitúcióját, valamint a C(1) és C(9) kiralitáscentrumok relatív (*trans*), illetve abszolút (1S, 9R) konfigurációját (lásd 8. ábra).

8. ábra: A *Fumaria parviflora* Lam. általunk izolált új minor alkaloidjai¹³¹



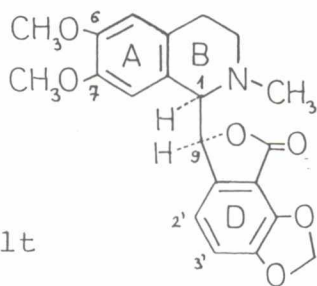
42

(+)-keilantifolin



47

(+)-adlumidin



Elsőként izolált alkaloid

178

(-)-korlumin

2.2. Spiro-benzilizokinolin-alkaloidok kémiai sajátosságai¹³⁵

Mint már korábban említettük, a 27 ismert spiro-benzilizokinolin-alkaloid mind azzal a sajátosságos tulajdonsággal rendelkezik, hogy D-gyűrűjük 9-es és 10-es helyzetében kivétel nélkül metiléndioxi-szubsztituenst tartalmaznak⁵⁷.

A jelenség okát vizsgálva már a kezdet-kezdetén elvetettük azt a feltételezést, hogy a spiro-benzilizokinolin-alkaloidokat kizárólag tartalmazó *Fumaria* és *Corydalis* nemzetségbe tartozó növények specifikus enzime lenne a felelős a szokatlan szubsztitúciós szabálynak, hisz ugyanezen alkaloidok A-gyűrűjén metoxi-, hidrox- és metiléndioxi-helyettesítők egyaránt előfordulnak. Az izokinolin alkaloidok bioszintézisében ismert, hogy a metiléndioxi-gyűrű mindig egy o-metoxi-fenol szerkezeti elemből épül ki¹³⁶, tehát feltett kérdésünk úgy fogalmazódott át, hogy mi az a kémiai hajtóerő, ami ezt a ciklizációs reakciót minden esetben előtérbe helyezi a spiro-benzilizokinolin-váz D-gyűrűjén?

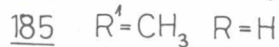
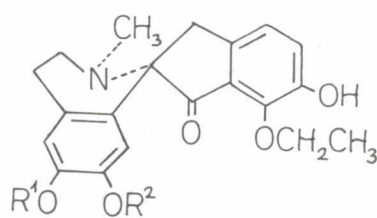
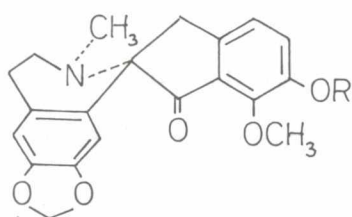
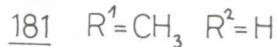
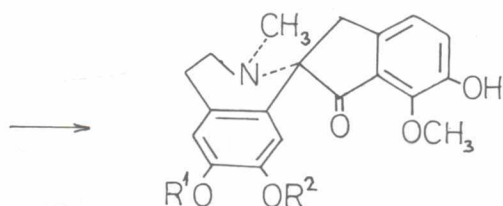
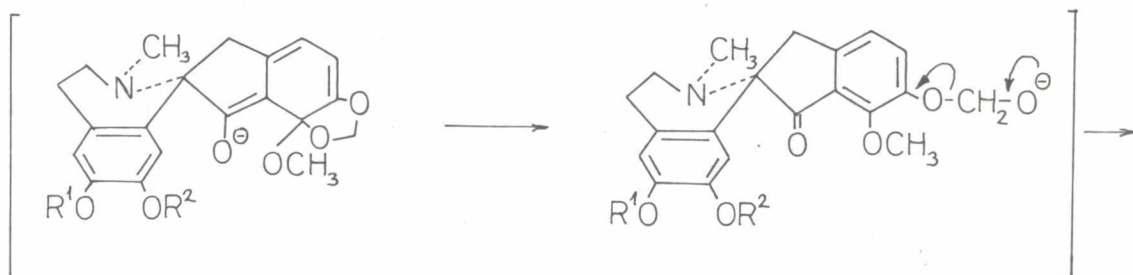
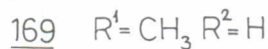
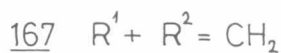
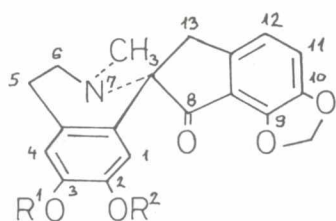
Vizsgálataink első szakaszában ezért olyan kemoszelektív reakciót kerestünk, mellyel különbséget tudunk tenni az A-, illetve D-gyűrűkön helyetfoglaló metiléndioxi-csoportok reaktivitásában feltételezve, hogy az észlelt különbség esetleg választ ad feltett kérdésünkre.

Az A- és D-gyűrűkön egyaránt metiléndioxi-csoportot tartalmazó spiro-benzilizokinolin-alkaloid, a fumarilin (167), kémiai tulajdonságainak tanulmányozásával kezdtük vizsgálatainkat.

A molekula 8-as helyzetű karbonilcsoportjának erős elektronvonzó és konjugációs hatását kihasználva báziskatalizált nukleofil szubsztitúció kiváltását kíséreltük meg a hozzá képest *orto* helyzetű 9-es szénatomon. Várakozásunknak megfelelően a fumarilin (167) kálium-hidroxid tartalmu metanolban egy órát forralva közel kvantitatív termeléssel 9-metoxi-10-hidroxi-spiro-benzilizokinolinná (179) alakult. A metoxi-, illetve a hidroxicsoporthelyzetét spektroszkópiailag uton, továbbá acetilezéssel és metilezéssel nyert származékok (182,183) beható vizsgálatával igazoltuk. A reakció valószínű mechanizmusa: a metoxid-anion nukleofil támadása előbb egy kinon-metid származékot ad, mely előbb hemiacetállá nyílik fel, majd 179 terméké alakul.

A metiléndioxi-gyűrű felnyitása hasonló módon megvalósítható volt parfümidinből (168), vagy parfüminből (169) kiindulva is; a nukleofil szubsztitúció eredményeként a 180 és 181 származékokat nyertük.

Feltételezésünket, miszerint gyűrűfelnyíláskor báziskatalizált nukleofil szubsztitúció játszódik le, melyben az alkoxid-anion a támadó ágens úgy is bizonyítottuk, hogy a reakciót 2N etanolos kálium-hidroxidban is elvégeztük. A kapott termék szerkezete - a 9-etoxi-10-hidroxi-spiro-benzilizokinolin (184 és 185) - a következő ábrán felvázolt mechanizmus elképzelésünket teljes mértékben alátámasztotta.



184 és 185 o-etoxi-fenolok ¹H-NMR spektrumában az etoxicsoport metilén protonjai δ 4,25 körül egy komplex, kettőzött kvartett jelfelhasadásu abszorpciót mutatnak, mely a C-O kötés szabad rotációjának erőteljes gátlására enged következtetni.

Az a tény, hogy a C(8)-as karbonilcsoport a vele egy síkban elhelyezkedő C(9)-es metoxicsoport C-O kötésének rotációjára jelentős gátlást gyakorol a 9,10-metiléndioxi-gyűrű kialakulásához vezető átmeneti állapot térkémi elrendeződését nagymértékben elősegíti. Ez a felismerés egyben magyarázatot ad a metiléndioxi-gyűrű szelektív kialakulására és annak hajtóerejére a spiro-benzilizokinolin-alkaloidok D-gyűrűjén. Mivel minden spiro-benzilizokinolin-alkaloid bioszintézise valamely fokán tartalmaz karbonilcsoportot a váz 8-as helyzetében*, tehát megfelelő enzim jelenlétében a kimutatott sztérikus kompresszió közreműködésével nagy valószínűséggel létrejön a metiléndioxi-gyűrű a 9-metoxi-10-hidroxispiro-benzilizokinolin prekursorból.

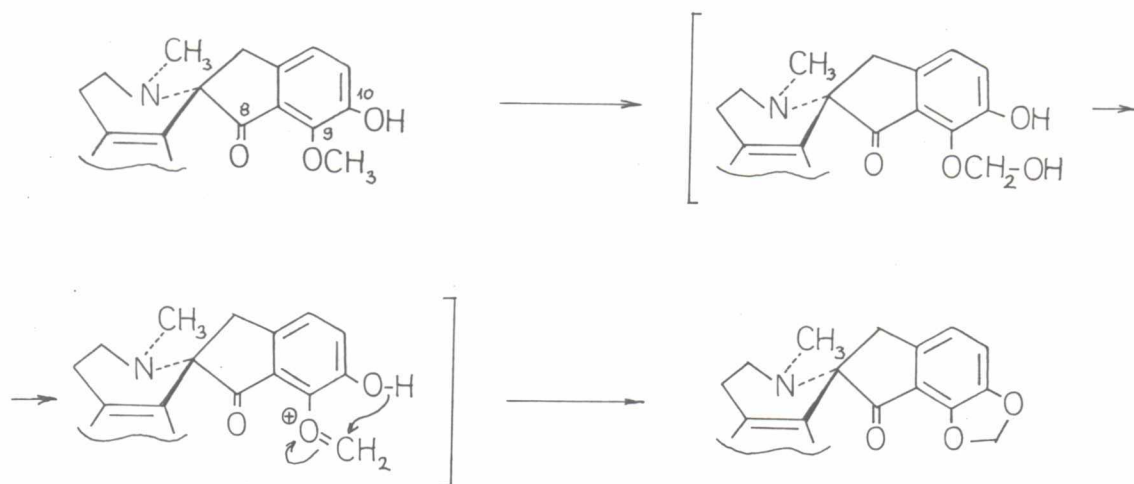
A kérdéses bioszintetikus folyamat valószínűleg egy enzimatis oxidációval indul, melynek során hemiacetál képződik**. Ez utóbbiból vízvesztéssel jöhet létre a metiléndioxi-gyűrű egy oxonium-intermedieren keresztül (lásd 9. ábra).

Az általunk előállított 179, 180 és 181 9-metoxi-10-hidroxispiro-benzilizokinolinok megfelelő kiindulási anyagok a feltételezett gyűrűzárási folyamathoz; csak ezen o-metoxifenol származékok esetében jelentkezik ugyanis a sztérikus

* A C(8)-karbonilcsoport később esetleg alkohollá redukálódhat.

** Aromás metoxicsoportok enzimatis oxidációját hemiacetállá lásd részletesen Ref.137-ben.

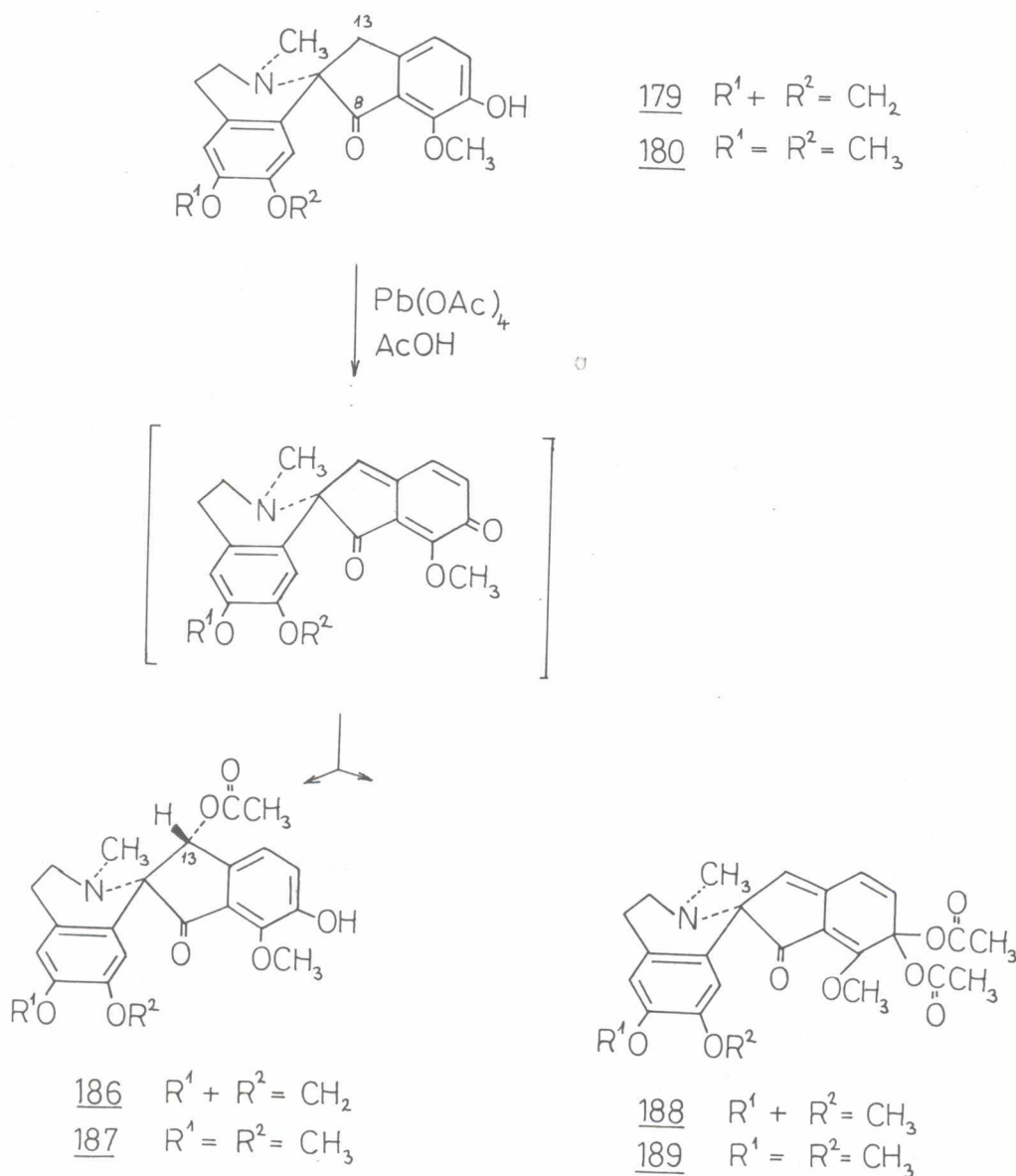
9. ábra: Spiro-benzilizokinolin-alkaloidok 9,10-metilén-dioxi-szubsztituensének javasolt bioszintetikus képződése



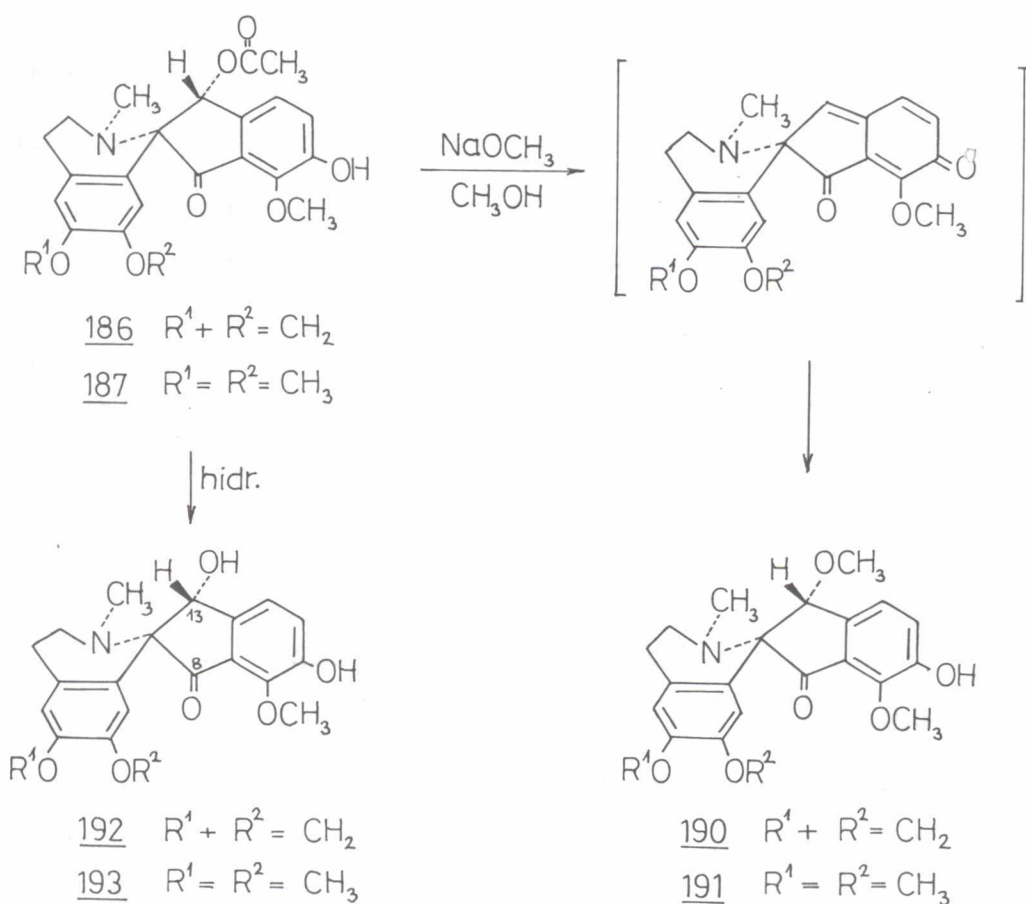
kompresszió okozta kémiai hajtóerő, ami a metiléndioxi-gyűrű kialakulását elősegíti. Fordított szubsztitúciós elrendeződés esetében (9-hidroxi-10-metoxi) hasonló sztérikus segítség nem lép fel. Az elmondottak összhangban vannak az A-gyűrű helyettesítőinek kiépülésével is, minthogy itt a szubsztituenseket sztérikus kompresszió nem közelíti egymáshoz. Így csupán az enzimaktivitástól függően alakul ki a fumarilin (167), a parfumidin (168) illetve a parfumin (169) 2-es és 3-as szénatomján hidrox-, metox-, vagy metiléndioxi-csoport.

A spiro-benzilizokinolin-alkaloidok D-gyűrűje metiléndioxi-szubsztituensének regioszelektív felnyitása o-metoxi-fenol-származékká lehetőséget teremtett a vázrendszer 13-as szénatomjának szelektív helyettesítésére. 179 és 180 vegyületek ólom(IV)-acetáttal jégecetben megvalósított oxidációja mint-

egy 70 %-os termeléssel a 186 illetve 187 13-acetoxi-spiro-benzilizokinolinokat eredményezte, melyek képződése az oxidációs lépésben kialakuló kinon-metid szolvólizisével értelmezhető. A kinon-metid elsődleges keletkezését valószínűsíti az a tapasztalat, hogy a reakcióelegyből kb. 10 %-ban a 188 és 189 melléktermékek is izolálhatók, mely vegyületek a megfelelő kinon-metid átmeneti termék diacetátjai.



A kinon-metid átmeneti termék fellépését, valamint 186 és 187 vegyületek szolvólizissel történő kialakulását valószínűsítettük azon átalakítással is, mikor 186 és 187 13-acetil-spiro-benzilizokinolin származékokat metanolban nátrium-metilát jelenlétében forraltuk és közel kvantitatív termeléssel a 190, illetve 191 13-metoxi-szubsztituált vegyületekhez jutottunk. A reakció mechanizmusa, az előzőekben tárgyaltakhoz hasonlóan, egy báziskatalizált eliminációval létrejövő kinon-metid-intermedier metanollal történő szolvólizisével adható meg.

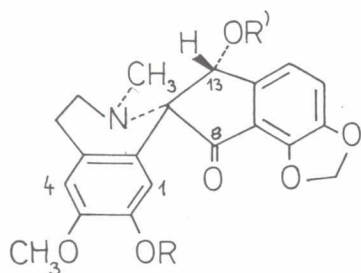


A fenti reakciók feltételezett mechanizmusát jól alátámasztotta a 186, 187, illetve a 190, 191 vegyületekben ki-

épült C(13)-as szubsztituensek - acetoxi- illetve metoxi-csoportok - sztereokémiája. A spektroszkópiai adatok tanúsága szerint a szóbanforgó vegyületekben az ujonnan belépő szubsztituensek rendre *syn* térállásban helyezkednek el a spiro-benzilizokinolin-váz nitrogénatomjához képest. A tapasztalt sztereoselektivitás összhangban van a vázolt reakciómechanizmussal; a szolvólízis a sztérikus megközelítési kontroll alapján a kinon-metid intermedier sztérikusan kevésbé zsufolt oldaláról, az izokinolin-gyűrű nitrogénjének térfeléről következik be a C(13)-szubsztituensnek ezáltal relativ *syn* térbeli kialakulást biztosítva.

Fenti állításainkat az irodalmi adatok mindenben alátámasztották, egyedül egy kanadai kutatók által izolált¹³⁸, fumarofinnak nevezett és 194 képlettel jellemzett racém alkaloid ¹H NMR adatai nem illettek be az irodalomban közölt, valamint saját adataink sorába. A pontosabb összehasonlítás érdekében elvégeztük a 186 és 187 13-acetoxi-származékok kiméletes hidrolízisét a bizonyítottan 13-*syn*- α -hidrox-spiro-benzilizokinolin (192,193) szerkezetű vegyületekké, és ezen utóbbiak spektroszkópiai adatait vetettük alá szigorú összehasonlításnak a fumarofinra (194) MANSKE és munkatársai által közölt IR, UV, ¹H NMR és MS adatokkal¹³⁸.

A spiro-benzilizokinolin-alkaloidok irodalomban közölt ¹H NMR adatainak⁵⁷ és a 3. táblázatban összefoglalt kémiai eltolódás értékeknek az elemzése jelentős ellentmondásokat



<u>194</u>	R=H R'=H	fumarofin
<u>195</u>	R=CH ₃ R'=H	O-metil-fumarofin
<u>196</u>	R=CH ₃ R'=COCH ₃	

3. táblázat: 194, 195 és 196 irodalomban közölt¹³⁸, valamint
187 és 193 mért ¹H NMR adatai (δ)

	<u>194</u> (DMSO-d ₆)	<u>195</u> (CDCl ₃)	<u>196</u> (CDCl ₃)	<u>187</u> (CDCl ₃)	<u>193</u> (CDCl ₃)
H-1	7,24	7,29	7,30	6,25	6,07
2-OR	8,65	3,93	3,92	3,57	3,60
H-4	6,68	6,61	6,53	6,63	6,62
N-CH ₃		2,56	2,63	2,47	2,41
9,10-OCH ₂ O	6,26	6,18	6,12	-	-
vagy 9-OCH ₃	-	-	-	4,12	4,09
H-11	7,36	7,13	7,09	7,40	7,41
H-12	7,18	7,13	7,09	7,29	7,41
H-13	4,33	4,45	4,98	6,04	5,08
13-OR'	6,29	6,18	2,22	2,15	-

mutatott. Szinte kivétel nélkül minden spiro-benzilizokino-
lin-alkaloid 4-es és 1-es számú aromás protonjai δ 6,6-6,85,
illetve δ 6,1-6,25 tartományban jelentkeznek. A fumarofin
(194) és származékainak (195 és 196) C(1)-es protonja a

jellemző átlagértéktől lényegesen nagyobb δ értéknél található (δ 7,24-7,30). Az A-gyűrűn dimetoxi-szubsztituált alkaloidok illetve származékaik mint pl. 187 és 193 vegyületek metoxi-abszorpciói egymástól minimum 0,2 ppm távolságra jelentkeznek, ugyanakkor a diazometános metilezéssel nyert O-metil-fumarofin (195) metoxi-protonjai közel azonos kémiai eltolódással jelentkeznek. A fumarofin (194) C(13)-as protonja δ 4,33-nál jelentkezik, mely azonban acetilezésre csupán 0,5 ppm értékkel növekszik, ugyanakkor a 187 13-acetoxi és 193 13-hidroxi-vegyületek C(13)-as hidrogénjének kémiai eltolódás-különbsége megközelítőleg 1 ppm, ami az általánosan elfogadott érték a szubsztituensek ilyen változása esetén. Mivel ugyanigy ellentmondásokat fedeztünk fel a fumarofinra (194) közölt n.O.e. (nuclear Overhauser effect) mérések adatai között is, ez arra késztetett bennünket, hogy alaposan elemezzük az elénk tárult "fumarofin problémát".

2.3. A fumarofin szerkezetének korrekciója és az O-metil-fumarofin totálszintézise

2.3.1. A "fumarofin probléma"¹³⁹

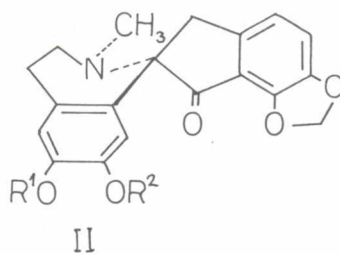
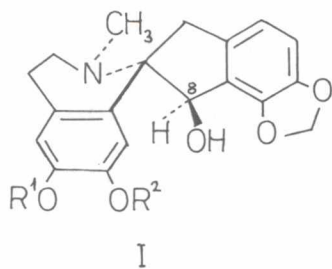
A fumarofin (194) szerkezete és az alkaloidra közölt spektroszkópai mérések között felismert ellentmondások arra indítottak bennünket, hogy alapos vizsgálatnak vessük alá a fumarofinról MANSKE és munkatársai által 1971-ben közölt irodalmi adatokat¹³⁸. Már a növényi eredet vizsgálatakor egy lényeges problémába ütköztünk. A spiro-benzilizokinolin-

-alkaloidok két csoportba oszthatók; a *Fumaria* illetve a *Corydalis* növényekből izoláltakra, melyek érdekes származás - kémiai szerkezet összefüggést mutatnak (lásd 10. ábra).

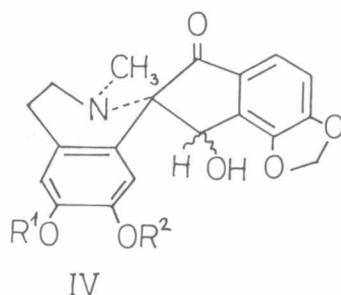
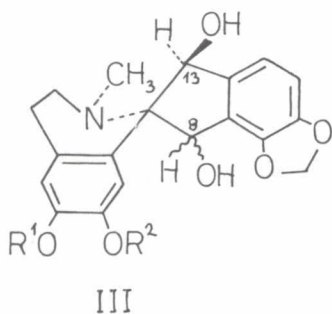
A *Fumaria* nemzetségből izolált alkaloidok a C-gyűrűn mindig monoszubsztituáltak, a C (8)-as helyzetükben mindig hidroxil- vagy keton-csoport foglal helyet. A *Corydalis* eredetű alkaloidok a C-gyűrűn diszubsztituáltak, a 8-as és 13-as helyzetben keton- vagy hidroxil-csoport található. Amennyiben a 13-as szénatomhoz hidroxil kapcsolódik, akkor annak térállása minden esetben *anti* a nitrogénhez képest. A fumarofin 194 szerkezete alapjaiban ellentmond ezeknek a szabályoknak, lévén *Fumaria* növényből izolált C-gyűrűn diszubsztituált alkaloid, melynek C(13)-as hidroxilja a nitrogénhez képest *syn* térállásu.

10. ábra: Spiro-benzilizokinolin-alkaloidok csoportosítása

Fumaria nemzetségből származó alkaloidok;



Corydalis nemzetségből származó alkaloidok;



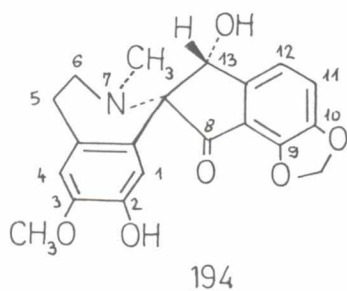
A fumarofin (194) közölt ^1H NMR adatai - elsősorban a C(13)-as protonjának δ 4,33-as abszorpciója, mely O-acetilezés hatására csupán 0,5 ppm-nél tolódik el, valamint a szokatlanul nagy kémiai eltolódás értéknél (δ 7,24) jelentkező C(1)-hidrogén - jelezték, hogy a hidroxicsoporth és a szóbanforgó δ 4,33-nál jelentkező hidrogén egymással nem geminális, hanem inkább vicinális kapcsolatban vannak, továbbá, hogy a C(1)-es hidrogén mágneses szempontból kevésbé árnyékolt környezetben helyezkedik el.

A fumarofinra közölt¹³⁸ spektroszkópiai adatok ismertett ellentmondásai alapján arra a végkövetkeztetésre jutotunk, hogy a fumarofin nem spiro-benzilizokinolin-vázis alkaloid.

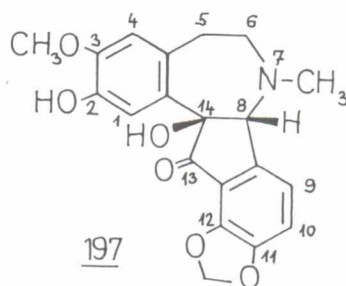
2.3.2. A fumarofin indenobenzazepin-vázis szerkezetének igazolása¹³⁹

A felmerült ellentmondások feloldása érdekében szükségesé vált a fumarofin irodalomban közölt szerkezetének módosítása. A MS, ^1H NMR és IR adatok alapján a fumarofin új szerkezetére a 11. ábrán látható javaslatot tettük, mely szerint az alkaloid nem spiro-benzilizokinolin, hanem egy ezideig még alkaloidokra le nem irt indenobenzazepin gyűrűrendszerrel rendelkezik.

11. ábra: A fumarofin tévesen megállapított¹³⁸, valamint javasolt új szerkezete



Téves szerkezet



Helyes szerkezet

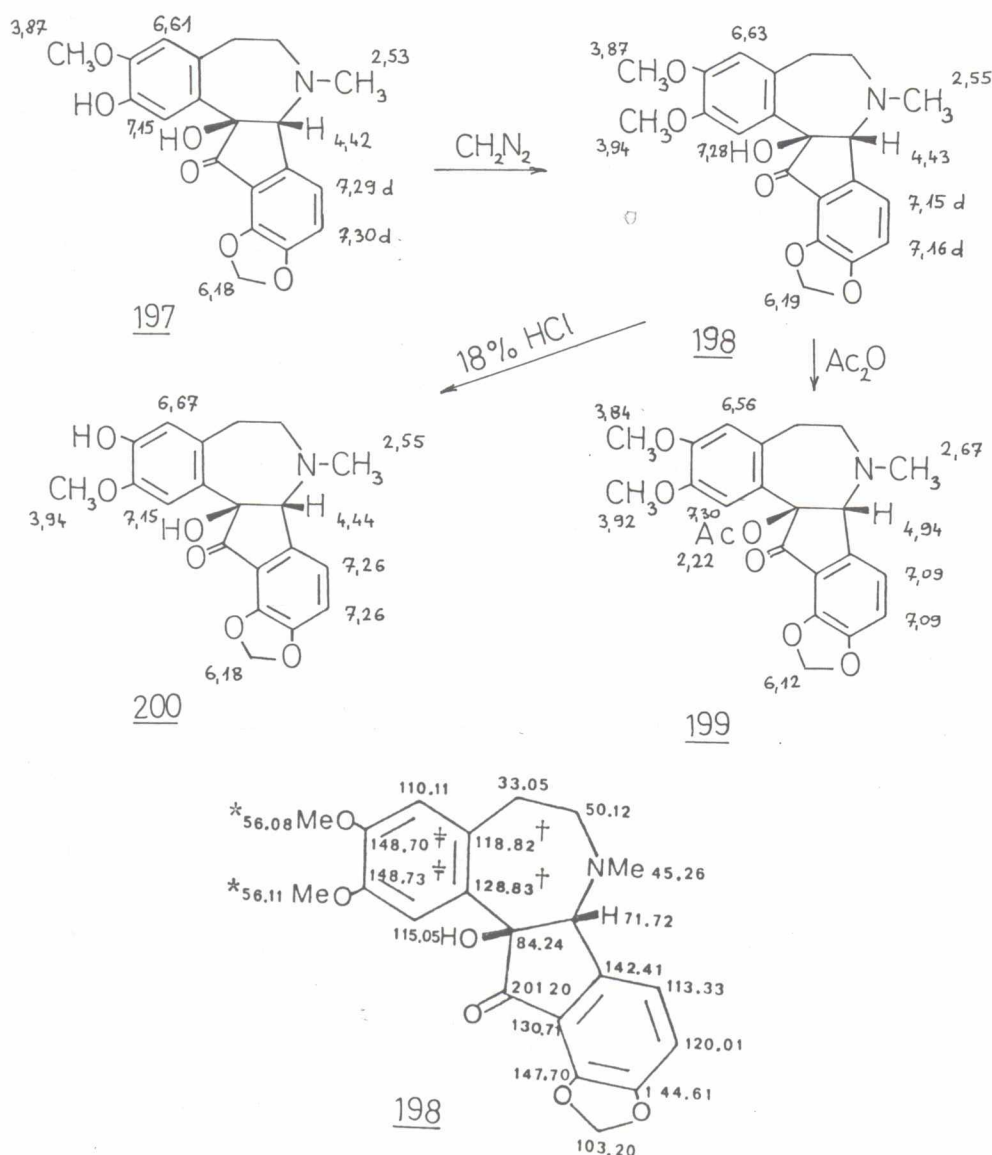
A javasolt 197 képlettel megadott szerkezet feloldja a 2.2.1. fejezetben ismertetett összes ellentmondást. A teljesség igénye nélkül - így értelemezhetővé vált a δ 4,33-nál abszorbeáló proton jelének acetilezés hatására végbemenő mindössze 0,5 ppm-es eltolódása (hidroxilcsoporthoz vicinális helyzetben lévő proton), illetve a C(1)-es hidrogén szokatlanul nagy kémiai eltolódás értéke a 13-as karbonilcsoport térbeli közelsége miatt.

Szerkezetigazolási munkánk nagy segítségére volt, hogy török kutatók* egy általuk a *Fumaria microcarpa* Boiss. növényből kristályos formában izolált, de nem azonosított alkaloidmintát küldtek laboratóriumunkba, melynek spektroszkópai vizsgálata egyértelműen igazolta a minta azonosságát a MACLEAN és MANSKE által a *Fumaria officinalis* L.-ből ki nyert fumarofinnal. Így lehetőségünk nyílt a fumarofinra az irodalomban közölt spektroszkópai adatokat saját méréseinkkel is alátámasztani, valamint további spektroszkópai (első sorban ^{13}C NMR és CD) és közvetlen kémiai vizsgálatok elvégzésére. Ezek közül a ^{13}C NMR spektroszkópia szolgáltatott döntő adatokat feltételezésünk bizonyítására. A diazometános metilezéssel nyert O-metil-fumarofin (198) szén-rezonancia spektrumából egyértelműen hiányzik a spiro-benzilizokinolin-alkaloidok spiro-szénatomjára általában jellemző δ 77-nél jelentkező abszorpció, ugyanakkor a spektrumban található két rezonancia jel δ 84,24 és 71,72-nél kizárólag a javasolt új szerkezet B/C-gyűrűinek anellációs szénatomjaihoz rendelhető.

* Ezuton is szeretném kifejezni köszönetemet Bilge Sener és Mekin Tanker török kutatóknak izolálási munkájukért és a mintegy 15 mg-os alkaloid minta rendelkezésünkre bocsátásáért.

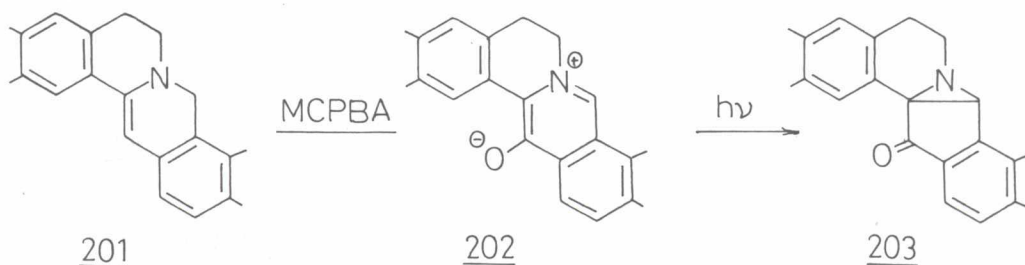
A 12. ábrán látható további ^1H és ^{13}C NMR adatok, valamint az acetilezési és 18 %-os sósavban epimerizáció nélkül végbemenő demetilezési reakciók mind alátámasztották a szerkezetmódosításra tett javaslatunk helyességét. Szerkezetigazolási munkánk további alátámasztására, illetve a fumarofin (197) B/C-gyűrűanelláció sztereokémiájának - annak cisz vagy transz voltának - igazolására több más indenobenzazepin-vázás vegyület előállítását és összehasonlító spektroszkópiai vizsgálatát határoztuk el.

12. ábra: A fumarofin indenobenzazepin-vázás szerkezete, 197 - 200 ^1H és ^{13}C NMR adatai.



2.3.3. Indenobenzazepin-vázas modellanyagok szintézise¹⁴⁰

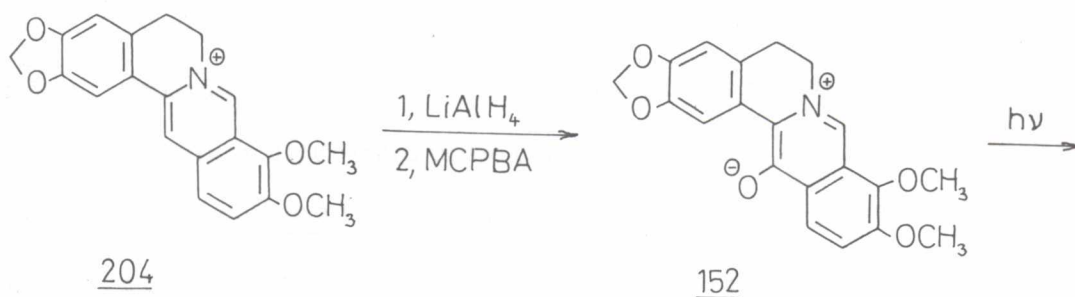
Megfelelően szubsztitutált indenobenzazepin-vázas* modellanyagok előállítása során nagy segítségünkre volt az a HANAOKA és munkatársai által kidolgozott fotokémiai izomerizációs reakció, mely szerint a 201 általános képletű dihidro-protoberberinekből m-klór-perbenzoesavval előállított 202 típusu fenolbetain-származékok 203 keto-aziridinekké alakíthatók át^{141,142}.



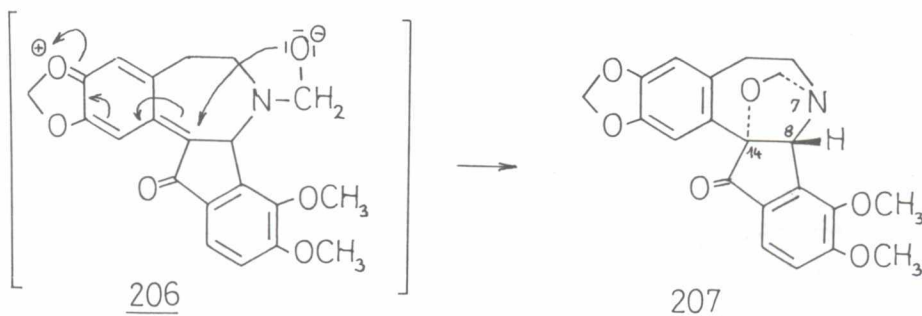
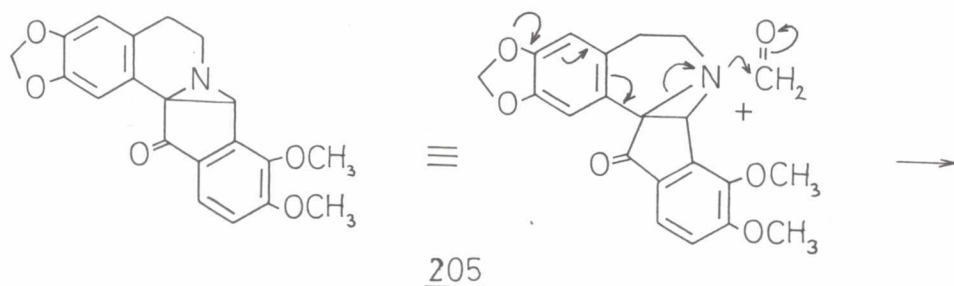
A tervezett indenobenzazepin-vázis modellvegyületeket a nagymennyiségben rendelkezésünkre álló természetes berberinből (204) leszármaztatható - szintetikus kémiai szempontból igen ígéretes - 205 keto-aziridinből kívántuk előállítani. Ennek során előbb az irodalmi eljárás alapján berberinből (204) berberin-fenolbetaint (152) állítottunk elő, melynek bengál-vörös jelenlétében metanolban megvalósított fotokémiai gyűrűzárásával 205 keto-aziridinhez jutottunk. Az indenobenzazepin-váz kialakítása céljából ezután 205 keto-aziridint metanolban formaldehiddel reagáltattuk. A reakció eredményeként a 207 áthidalt vegyületet nyertük. Az aziridin-

* A teljesen aromás gyűrű IUPAC neve benz[d]indeno[1,2-b]azepin. A gyűrűrendszer számozására olyan rendszert vezettünk be, mely összhangban van a biogenetikusan közeli rokonságban lévő protoberberin és spiro-benzilizokinolin alkaloidok számozásával.

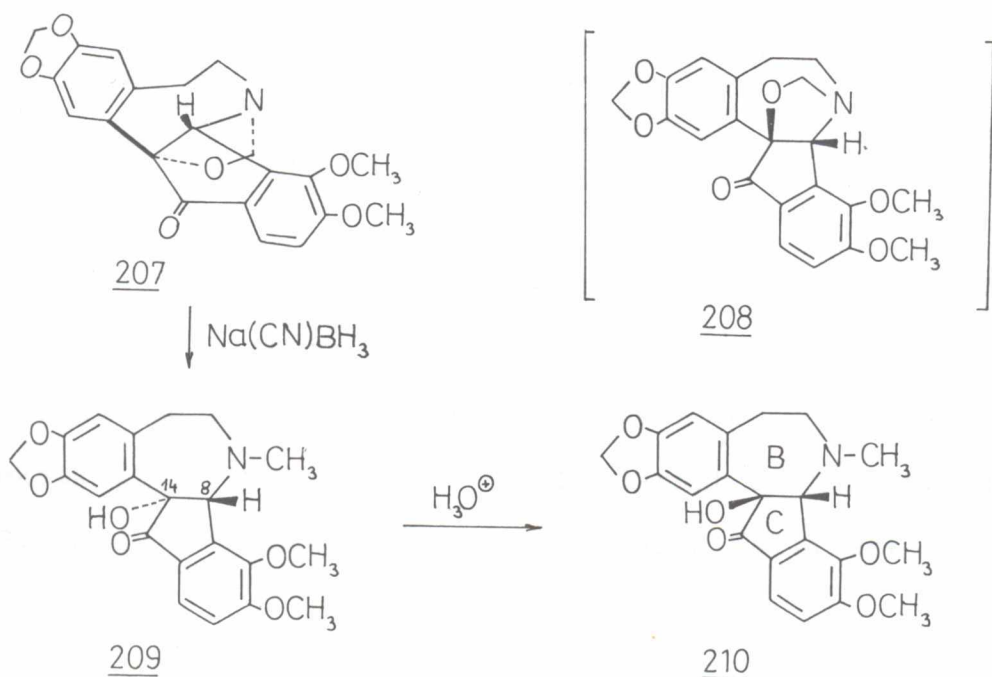
-gyűrű ezen újtipusu felnyitásának lényege, hogy a formaldehid támadása a 205 aziridin nitrogénjén az $N(7) - C(14)$ kötés felhasadásával rezonanciastabilizált 206 kinon-metid keletkezéséhez vezet; a formaldehid szénatomja és a nitrogén közötti kötéskialakulást a hidroximetil oxigénjének S_Ni reakciója követi a kinon-metid (206) 14-es szénatomjára a 207 áthidalt indenobenzazepin-származék kialakulását eredményezve. A termék 1H NMR spektrumában a $C(8)$ -hidrogén szingulettként (δ 4.80), az OCH_2N hid metilén-protonjai pedig jellegzetes AB kvartettként (δ 4,17 és 4,94, $J_{gem} = 7Hz$) jelentkeznek.



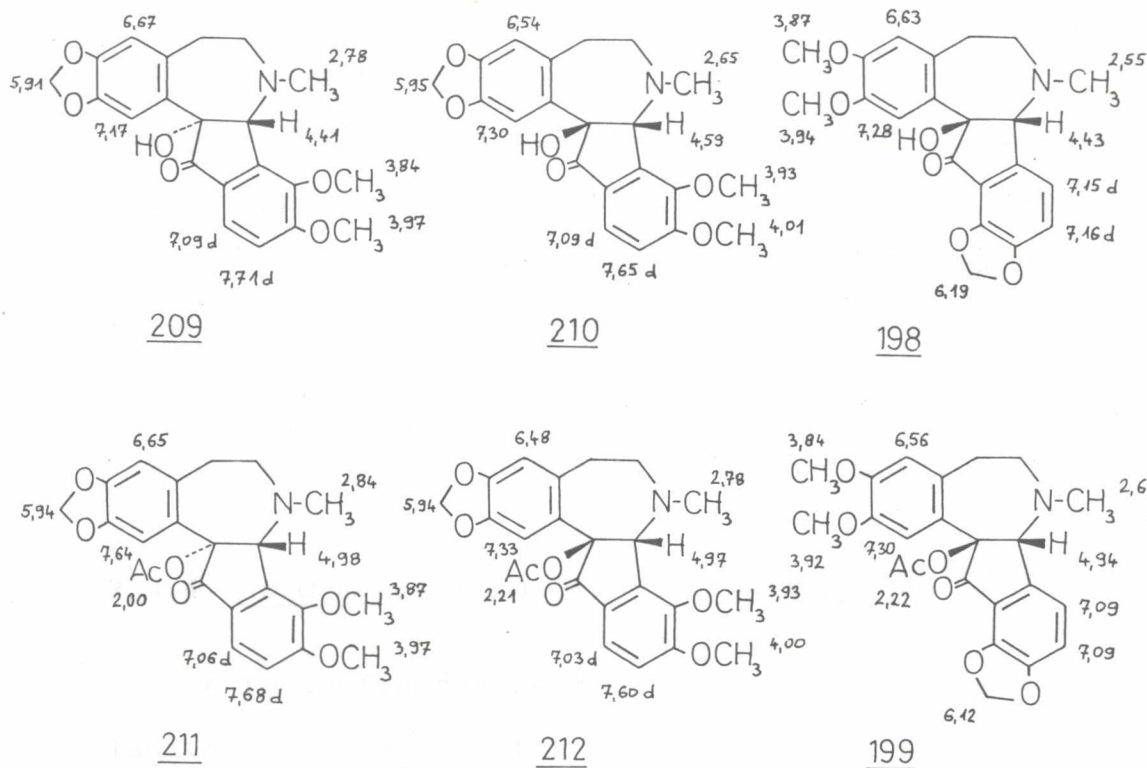
berberin



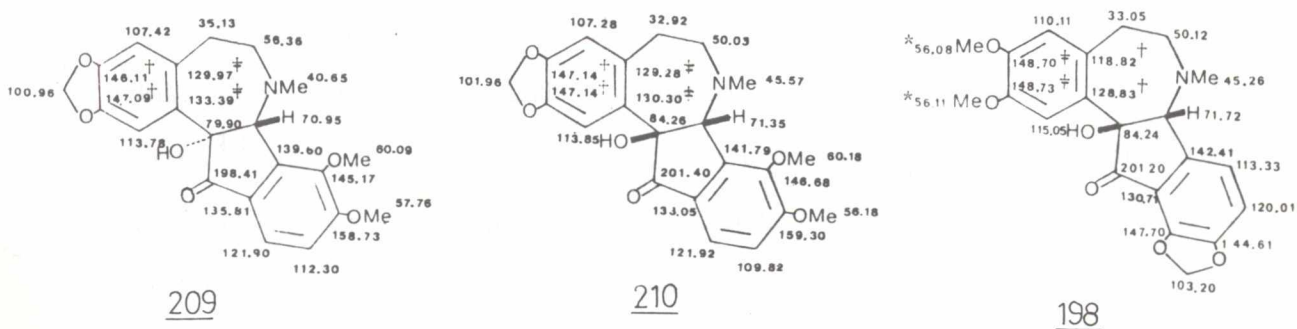
Ami az új vegyület sztereokémiáját illeti, 207 vegyületben két öttagu gyűrű kapcsolódik egymáshoz, melyek anellációja irodalmi tapasztalatok alapján kizárólag cisz lehet (két öttagu gyűrű transz-anellációju kapcsolata energetikailag igen kedvezőtlen). Ebből következik, hogy 207 áthidalt indenobenzazepinben az indeno rész öttagu gyűrűje és a héttagu azepin-gyűrű csakis transz anellációs kapcsolatu lehet. Röviden az áthidalt szerkezetű molekula csak a 207 képlettel megadott tételrendeződés esetén lehet stabilis képződmény, az alternatív - zárójelben feltüntetett - 208 térszerkezet energetikai okokból nem jöhet létre. Következésképpen az oxazolidin-gyűrű szelektíven végrehajtott redukтив felnyitása nátrium-cianobór-hidriddel olyan indenobenzazepin-származékhoz (209) vezet, melyben a B/C-gyűrűanelláció transz. Az ily módon előállított vegyület (209) már szobahőmérsékleten 18 %-os sósavban irreverzibilisen epimerizál a termodinamikailag lényegesen stabilisabb B/C-cisz gyűrűanellációju izomerré.



13. ábra: Indenobenzazepin-vázás vegyületek ^1H NMR adatai



Indenobenzazepin-vázás vegyületek ^{13}C NMR adatai



Az előállított 209 B/C-transz és 210 B/C-cisz gyűrűanel-lációju indenobenzazepin-vázás vegyületek és O-acetil származékaik (211, 212) ^1H és ^{13}C NMR adatait összehasonlítva (lásd 13. ábra) a természetes fumarofinból előállított analóg vegyü-

letek (198 és 199) megfelelő adataival, továbbá az irodalomban a fumarofinra közölt n.O.e. és MS adatok¹³⁸ egyértelműen alátámasztották korábbi feltevésünk helyességét, miszerint a MANSKE és munkatársai által 1971-ben izolált alkaloid nem spiro-benzilizokinolin, hanem indenobenzazepin-vázis vegyület. A spektroszkópiai adatok (lásd 13. ábra) nagymértékben valószínűsítették továbbá, hogy a fumarofin (197) a termodinamikailag kedvezményezettebb B/C-cisz gyűrűanellációval rendelkezik. A javasolt új szerkezet végső igazolását az alkaloid totálszintézisével kívántuk igazolni.

2.3.4. Az O-metil-fumarofin totálszintézise¹³⁹

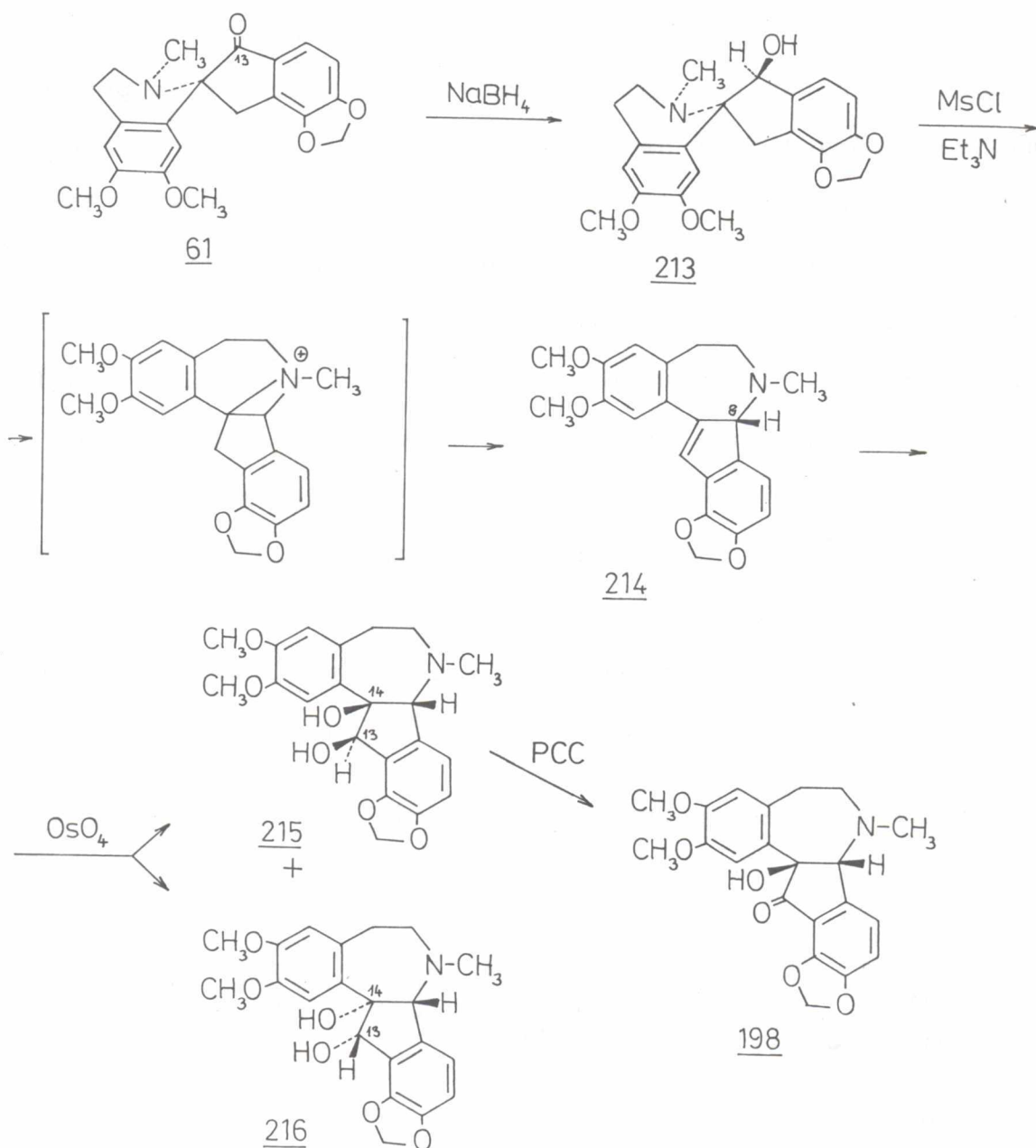
A fumarofin javasolt új szerkezetének (197) végső igazolásaként megvalósítottuk az O-metil-fumarofin (198) első szerkezetbizonyító totálszintézisét.

Kiindulási anyagként a 61 spiro-benzilizokinolin-ketont választottuk, melyet a kanadai iskola⁸⁵ által kidolgozott indandionnal megvalósított Pictet-Spengler reakcióval állítottuk elő. Az IRIE által a rhoeadinvázis alpigenin szintézisekor¹⁴³ alkalmazott átalakítás mintájára a 61 ketonból redukcióval nyert alkoholt (213) trietilamin jelenlétében mezil-kloriddal kezelve a megfelelően szubsztituált 214 telitetlen indenobenzazepin-vázis vegyületet nyertük. Ennek ozmium-tetroxiddal végrehajtott oxidációja - mely reagens olefineket mindig a sztérikusán kevésbé gátolt oldalról támadva, szelektíven cisz-diol terméket ad - mintegy 95 %-ban a kívánt 215 13 α , 14 β -diolt szolgáltatatta*.

* Vonatkozási alapként a C(8)-as hidrogén térállását választottuk.

A másik cisz-diol (216), mely a hidroxicsoportokat rendre 13 α ,14 α térállásban tartalmazza, csupán alárendelt mennyiségben képződött a reakció során.

A főtermékként képződő 215 diol piridinium-klorokromátos (PCC) oxidációjával a fumarofinból (197) diazometáns metilezéssel nyert O-metil-fumarofinnal* (198) minden fizikai (op., VRK) és spektroszkópai tulajdonságában azonos termék-



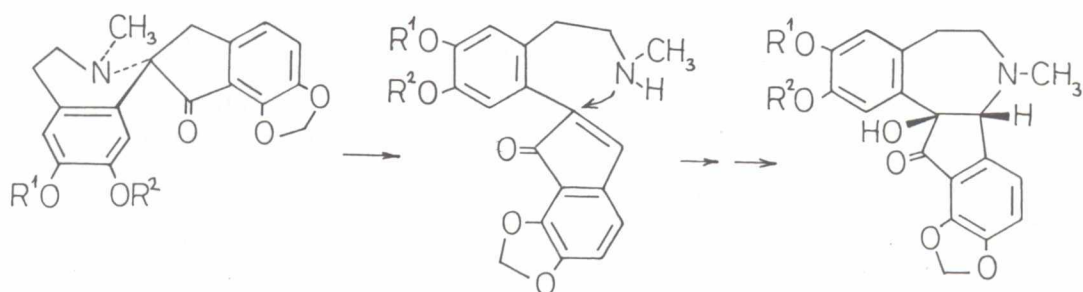
* Az O-metil-fumarofint bolgár kutatók 1976-ban izolálták a *Fumaria kralikii* Jord.-ből^{151c}.

hez jutottunk. A két termék teljes szerkezeti és sztereokémiai azonossága egyrészt minden kétséget kizáróan igazolta a fumarofin szerkezet általunk javasolt módosításának helyességét, másrészt az ujonnan felfedezett alkaloidosztály egy tagjának az O-metil-fumarofinnak (198) első totálszintézisét is jelentette.

2.3.5. Javaslat a fumarofin biogenezisére¹³⁹

MACLEAN, MANSKE és munkatársaik az általuk izolált fumarofint racém alkaloidként irták le¹³⁸. Az optikai forgatóképesség és a cirkulár dikroizmus mérések alapján hasonlóan racém vegyületnek bizonyult a kezünkben lévő természetes fumarofin minta is. Az alkaloid racém jellegét valószínű biogene- zise alapján próbáltuk értelmezni. A spiro-benzilizokinolin- és az idenobenzazepin-vázas-alkaloidok közös növényi előfor- dulását tekintve feltehető, hogy a fumarofin spiro-benzilizo- kinolin-ke-ton tipusu prekursorból képződik. Ezért valószínű bioszintézise egy β -eliminációval létrejövő akirális idenon- származék intramolekuláris Michael addícióját követő, C(14)-en bekövetkező oxidációval írható le. A folyamatok megengedik, hogy az eredetileg királis spiro-benzilizokinolin-intermedier- ből racém fumarofin jöjjön létre (lásd 14. ábra).

14. ábra: Fumarofin-tipusu alkaloidok javasolt biogenezise



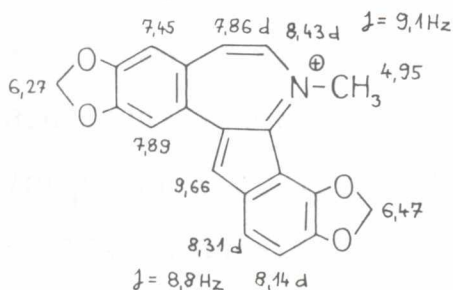
2.4. Aromás indenobenzazepin-vázas-alkaloidok

2.4.1. A lahorin és a lahoramin szerkezetigazolása és szintézise¹⁴⁴

Miután bizonyítást nyert, hogy a fumarofin (197) a természetes anyagok körében mindezideig ismeretlen indenobenzazepin gyűrűrendszerrel rendelkezik, az az ötlet vetődött fel bennünk, hogy a korábban a *Fumaria parviflora* Lam.-ból általunk izolált két ismeretlen szerkezetű alkaloid is indenobenzazepin-vázzal rendelkezik.

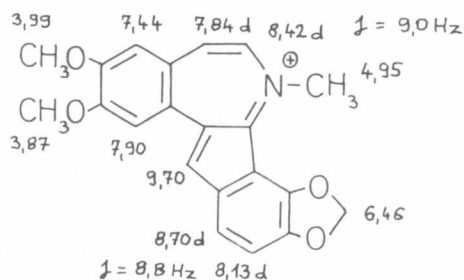
A 2.1. fejezetben ismertetett izolálási munkánk során elkülönítettünk két sárga színű, az UV lámpa alatt jellegzetesen fluoreszkáló anyagot, melyek szerkezetfelderítése korábban nem járt sikerrel. Az általunk lahorinnak, illetve lahoraminnak nevezett alkaloidok ¹H NMR spektroszkópiai adatai (lásd 15. ábra) - a kétszer két dublett, a három szingulett, mely utóbbiak közül kettő között maximális n.O.e. kölcsönhatás lép fel - továbbá minden tömegspektroszkópiai és UV szinkép adat rögtön ellentmondásmentesen a helyére került, ha a vegyületeknek a 217 és 218 teljesen aromás indenobenzazepin szerkezetet feltételeztük.

15. ábra: A lahorin és a lahoramin szerkezete valamint ¹H NMR spektroszkópiai adatai



217

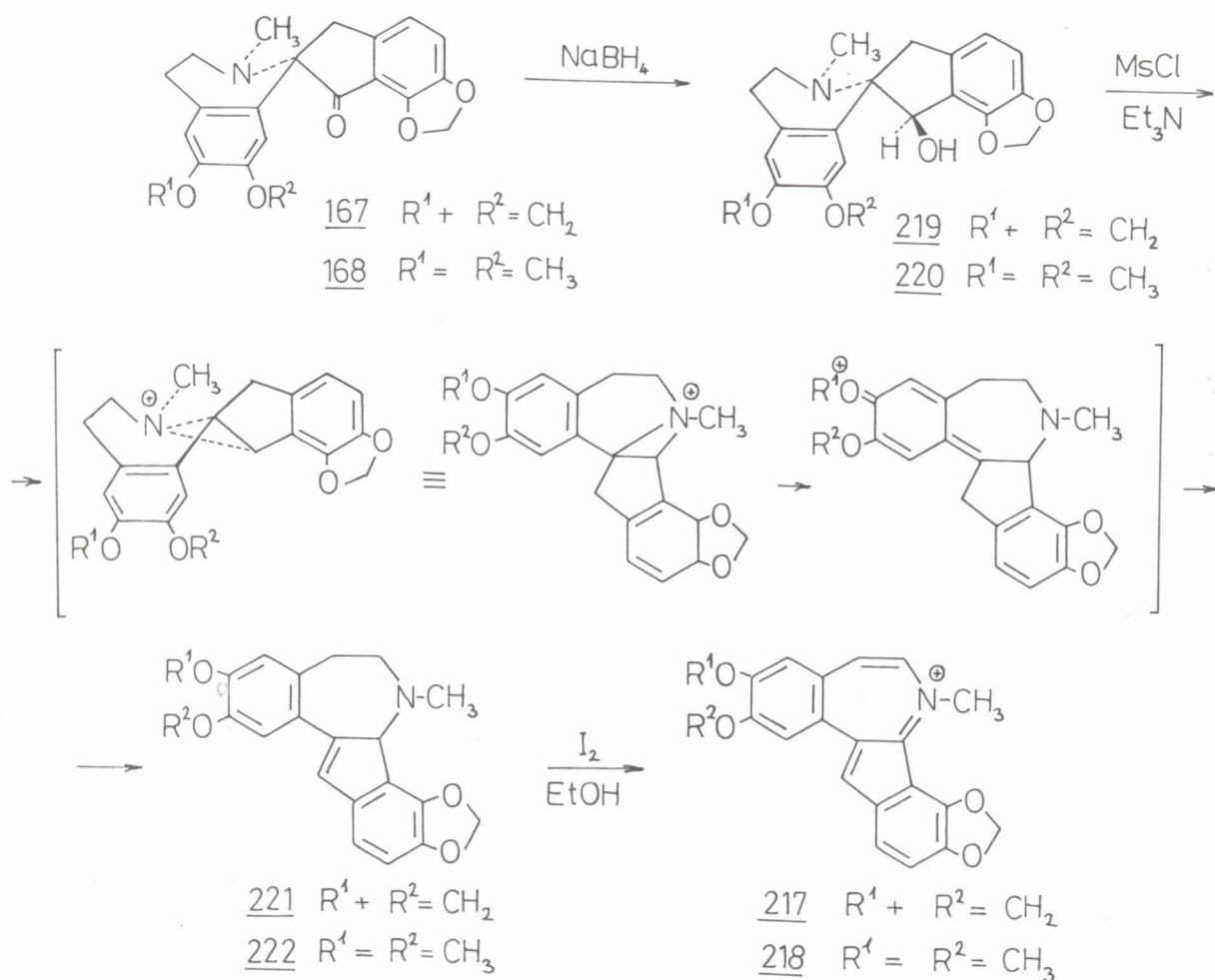
lahorin



218

lahoramin

A lahorin (217) és a lahoramin (218) szerkezetigazolására azonban a spektroszkópai adatokat nem tekintettük elegendőnek, ezért megvalósítottuk ezen anyagok szerkezetigazoló szintézisét is.



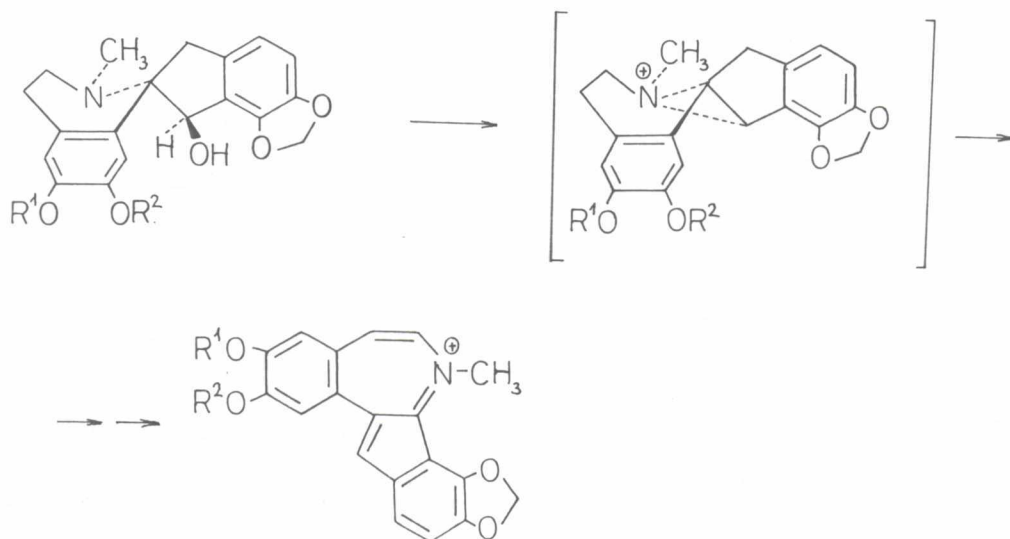
A fumarofin (197) totálszintézisének tapasztalatai alapján most természetes anyagból, a fumarilinból (167) illetve a parfumidinból (168) indultunk ki. Az alkaloidok redukciójával kapott dihidro-fumarilin (219), illetve dihidro-parfumidin (220) a korábban IRIE által alkalmazott eljárással ($\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$) az átmenetileg képződő aziridinen, majd annak felnyílása után előálló benzil-kationon keresztül - a megfelelően szubsztituált 221 és 222 telítetlen indenobenzazepinekhez jutottunk.

Utóbbi vegyületek aromatizálását jóddal etanolban refluxál-
tatva valósítottuk meg, mely termékek minden spektroszkópai
és VRK tulajdonságaikban azonosaknak bizonyultak a *Fumaria*
parviflora Lam.-ból izolált 217 és 218 új alkaloidokkal. Így
a lahorin (217) és a lahoramin (218) szerkezetét mind spekt-
roszkópai úton, mind szerkezetbizonyító szintézissel igazol-
tuk.

2.4.2. Javaslat a lahorin típusu alkaloidok biogenezisére¹⁴⁴

Az ujonnan felfedezett lahorin típusu alkaloidok bioge-
netikus kapcsolata a spiro-benzilizokinolin-alkaloidokkal
valószínűsíthető a közös növényi előfordulás és a könnyen
megvalósítható kémiai transzformálhatóság alapján. A szóban-
forgó C(9),C(10)-szubsztituált aromás indenobenzazepin-vázas-
-alkaloidok valószínűleg a megfelelő spiro-benzilizokinolin-
-alkaloidok redukcióját követő intramolekuláris S_N2 típusu
reakciót követő aziridin kialakuláson, majd annak felnyilá-
sát követő aromatizálódással képződnek (lásd 16. ábra).

16. ábra: Lahorin típusu alkaloidok javasolt biogenezise



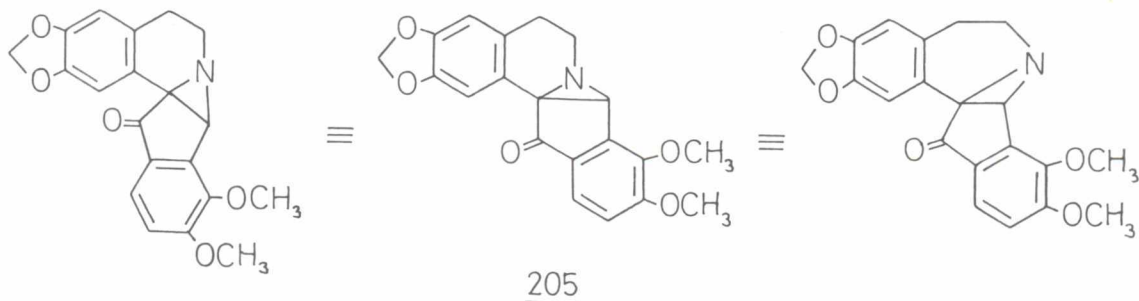
A fentiek alapján tehát az ismertetett szerkezetigazoló szinté-
zisünk biomimetikus szintézisnek is tekinthető.

2.5. Indenobenzazepin-vázás vegyületek szintézise és kémiai tulajdonságaik vizsgálata

2.5.1. Indenobenzazepin-vázás vegyületek előállítása protoberberinekből és protopinokból¹⁴⁵

Az izokinolinvázás alkaloidok, illetve analogonjaik szintézise szempontjából a berberin-fenolbetainból (152) fotoizomerizációval előállított 205 keto-aziridin univerzális szintonnak bizonyult. Az alábbi három ábrázolás szemléletesen mutatja, hogy 205-ből a C(8) — N(7) kötés felszakításával spiro-benzilizokinolin vegyületek állíthatók elő, míg a C(14) — N(7) kötés szelektív felnyitása indenobenzazepin-vázás vegyületekhez vezet.

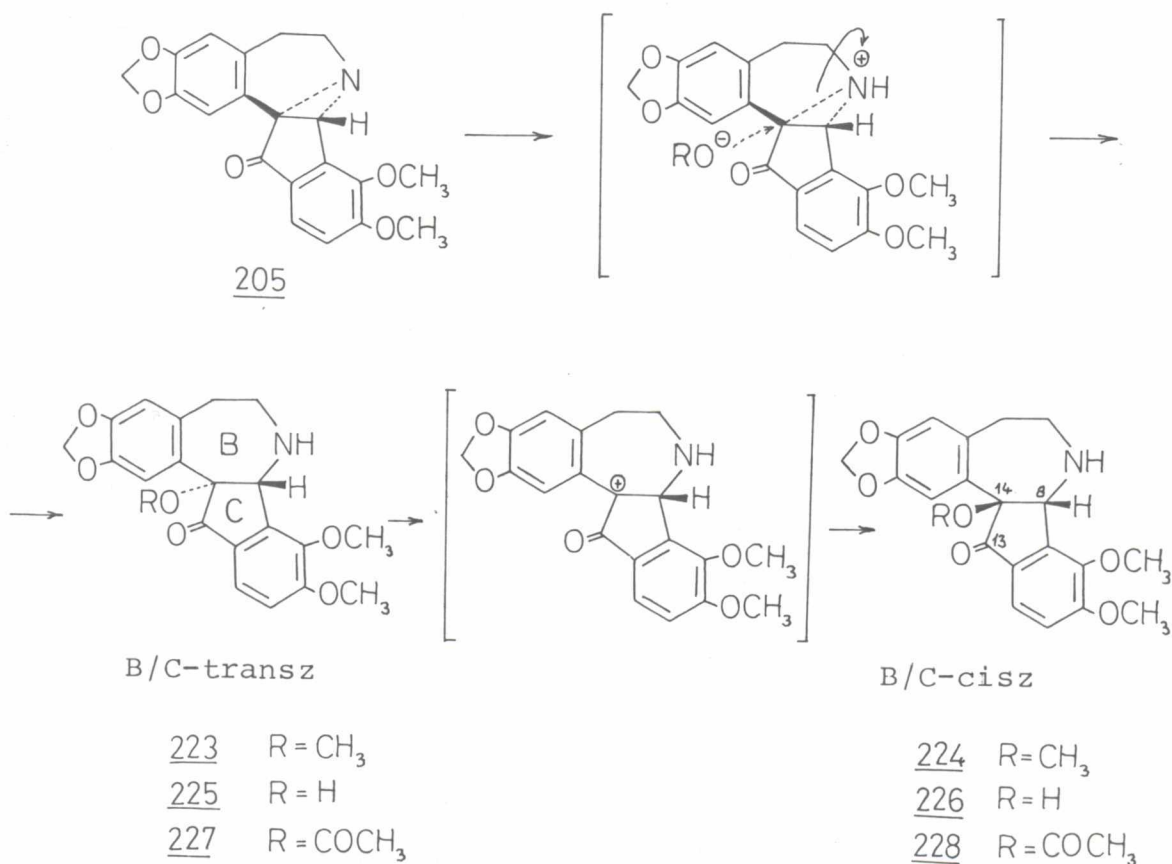
A 205 keto-aziridin spiro-benzilizokinolin-származékká történő átalakítására HANAOKA klórhangyasav-etilésztert alkalmazott aprotikus közegben^{141,142}. Ennek a ténynek figyelembevételével indenobenzazepin-vázás vegyületek előállítását, 205 keto-aziridin C(14) — N(7) kötésének szelektív felnyitásával a nukleofil szubsztitúciós reakciók általánosan elfogadott reakciókörülményei között kíséreltük meg.



A 205 keto-aziridin szolvólizise metanolban hidrogén-klorid jelenlétében a reakcióidőtől függő összetételben 223 B/C-transz és 224 B/C-cisz gyűrű-anellációju termékek

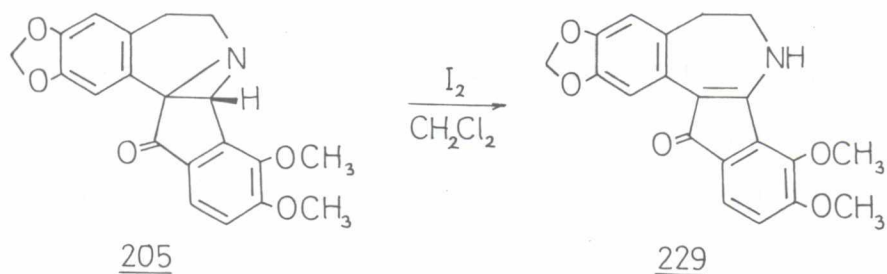
elegyéhez vezetett. A reakció korai szakaszában a 223 B/C-transz vegyület a főtermék, míg 224 csak alárendelt mennyiségben van jelen. Hosszabb idő eltelte után (16h) a termodinamikailag stabilisabb 224 B/C-cisz anellációju vegyület lép előtérbe mint főtermék a csekély mennyiségű 223 mellett. 24 órai reakció után pedig 223 jelenléte már nem mutatható ki a reakcióelegyben, 206 egységesen a 224 B/C-cisz gyűrűkapcsolatu idenobenzazepin-vázás vegyületté alakul át.

Hasonló termékkialakulási kinetikát tapasztaltunk 5 %-os sósavval, illetve jégcetben ammónium-acetát jelenlétében végrehajtott reakciók esetében a 225 illetve 227 B/C-transz és a 226 illetve 228 B/C-cisz vegyületek képződésekor is.



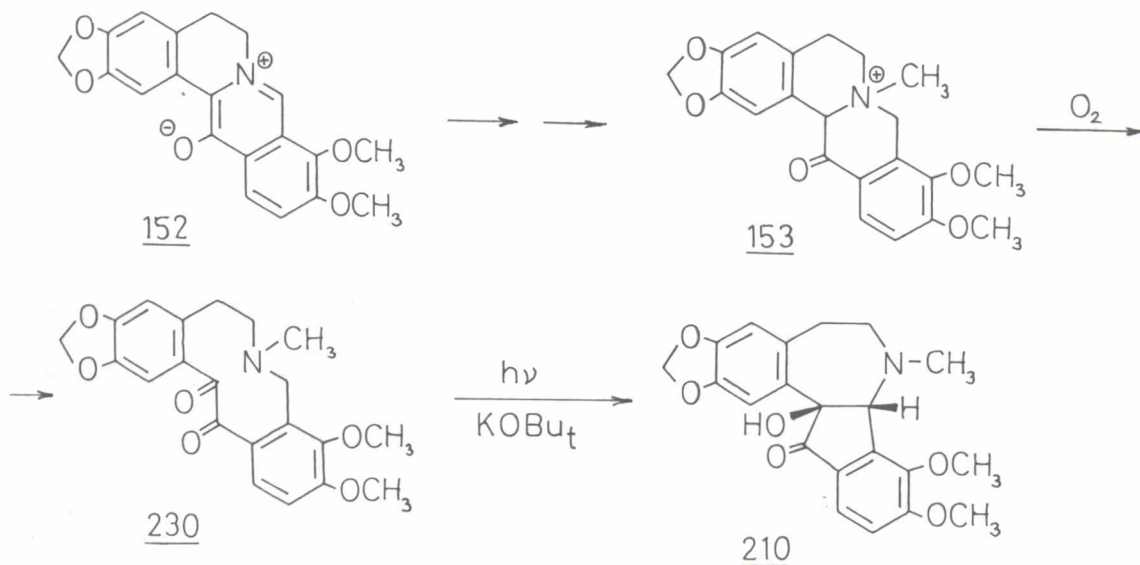
Az átalakulás minden esetben a 205 nitrogénjén bekövetkező protonálódással indul, melyet a C(14) — N(7) kötés felhasadása követ. A képződő karbónium-ion átmeneti állapot konformációja feltehetően reaktánsszerű (azaz a kiindulási 205 konformációjához áll közel) ezért a gyors rekombináció - kinetikus termékként - B/C-transz gyűrűkapcsolatu terméket eredményez (223, 225 illetve 227) a reakció kezdeti szakaszában. A nukleofil támadás ekkor mindig a molekula α -térfelelről következik be, mivel az adott konformációban a C(14)-es centrumhoz β térállásban nagytérkitöltésű arilcsoport kapcsolódik. Amennyiben az adott reakciókörülmények között a termék (223, 225 illetve 227) terciér helyzetű C(14)-es szubsztituense S_N1 mechanizmus szerint leszakad, egy rezonancia-stabilizált karbónium-ion jön létre, melynek immár planáris szerkezete a molekula kétoldali támadását teszi lehetővé. Az új rekombinációs lépés pedig már a termodinamikailag stabilisabb B/C-cisz anellációju vegyületek létrejöttét kedvezményezi, így a reakcióidő megfelelő elnyújtásával elérhető, hogy 224, 226 illetve 228 vegyületek kizárólagos termékként képződjenek.

A 205 keto-aziridin kémiai sajátosságainak vizsgálata során a vegyület jó termeléssel végrehajtható izomerizációját tapasztaltuk. 205 diklórmétánban szobahőmérsékleten elemi jód jelenlétében 77 %-os termeléssel 229 enamino-ketonná alakult. A reakció valószínűleg egy - a korábbiakban tárgyalt - C(14) - - N(7) kötés felnyílásával járó szubsztitúciós lépéssel indul, melyet E_2 -elimináció követ és így alakul ki a 229 telitetlen indenobenzazepin-vázis vegyület.



Ugyancsak protoberberinből kiindulva, de nem aziridin kulcsintermedieren keresztül, hanem egy másik közismert izo-kinolin-alkaloid gyűrűrendszer, a protopinváz kialakítása után is el tudtunk jutni indenobenzazepin-vázas vegyületekhez.

Előbb irodalmi eljárás alapján¹⁴⁶ berberin-fenol-betainból (152) 13-oxo-kanadin-metajodidot (153) állítottunk elő, melynek levegővel történő oxidációja a természetben is előforduló 13-oxo-allokriptopinhoz (230) vezetett. A 13-oxo-allo-kriptopin (230) terc.-butilalkoholban kálium-terc.-butoxid jelenlétében végrehajtott fotokémiai gyűrűzárása a már korábban szerkezetbizonyító uton előállított 210 B/C-cisz gyűrűanellációju indenobenzazepin-vázas vegyülettel minden tulajdonságában azonos terméket eredményezett mintegy 40 %-os termékességgel.

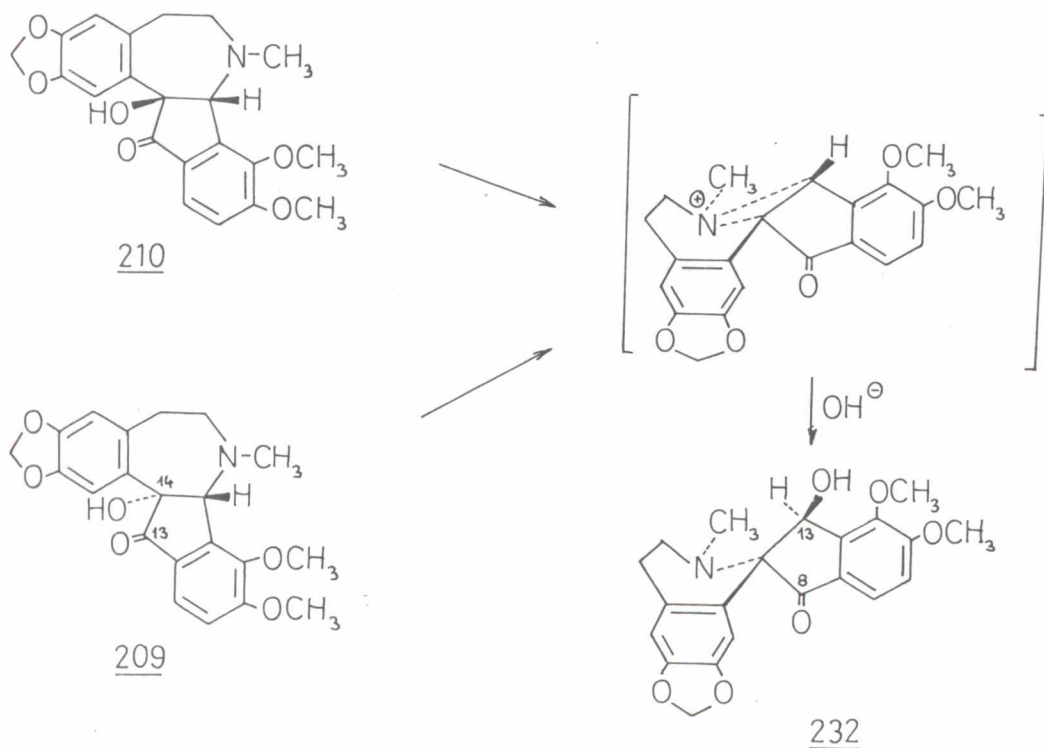


2.5.2. Az indenobenzazepin \rightarrow spiro-benzilizokinolin
vázátalakítás ¹⁴⁷

A protoberberinekből, illetve protopinokból kiinduló, az előző fejezetben megismert újtipusu indenobenzazepin-váz kialakítási módszerek figyelmünket a különböző izokinolin alkaloid gyűrűrendszerek egymásba történő átalakíthatóságának vizsgálatára irányította. A továbbiakban ezért az indenobenzazepin-váz más gyűrűrendszerekké történő átalakítását tűztük ki célul. Vizsgálataink kiindulási anyagául a 209 és 210 modellvegyületeket választottuk.

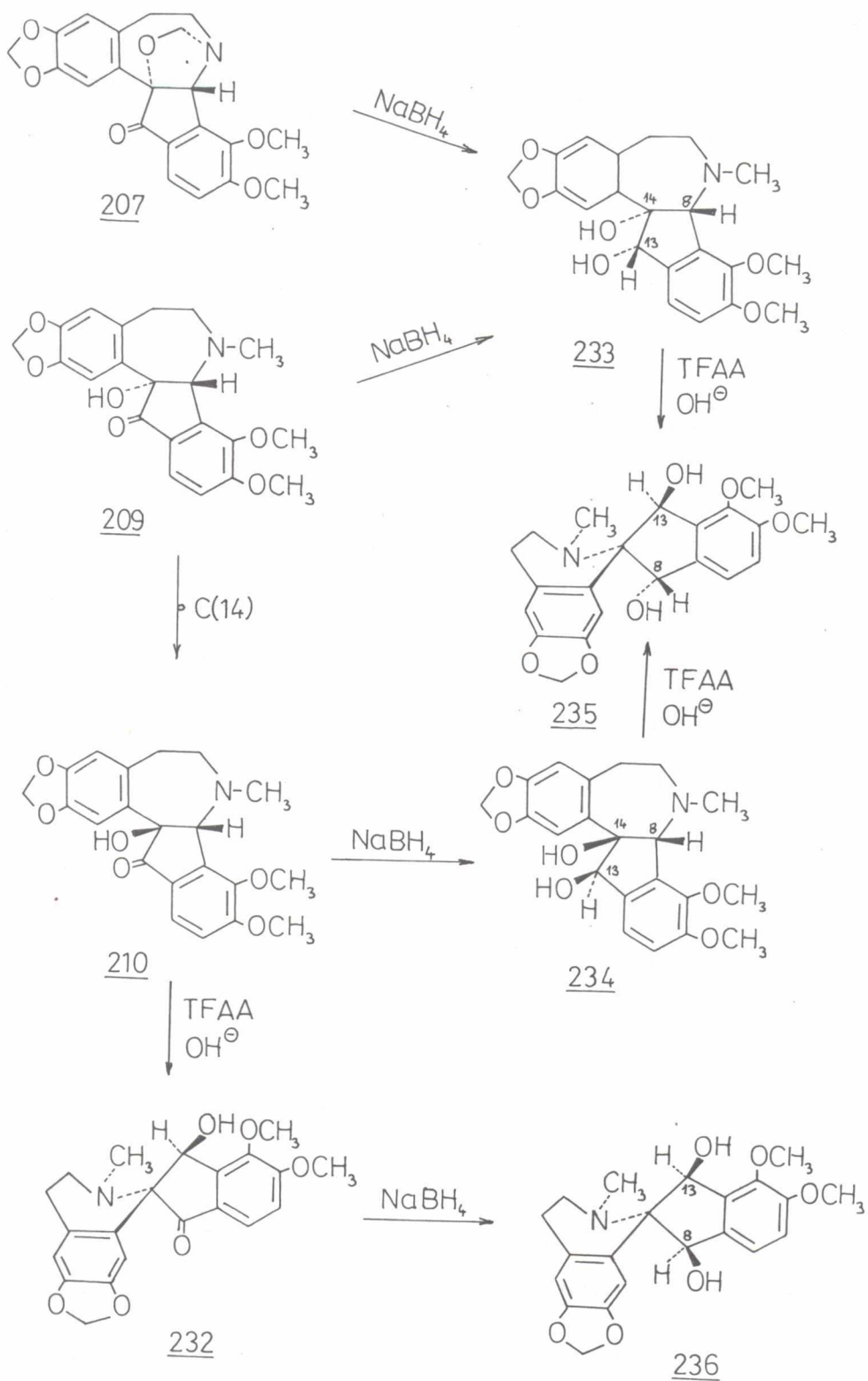
Első kísérleteink a nitrogénatom és a C(14)-es helyzetű terciér hidroxilcsoport közötti kapcsolat létrehozására irányultak aziridinium származék kialakítása céljából. Korábban ugyanis láttuk, hogy egy ilyen jellegű intermedier (v.ö. a 74. oldalon a 205 keto-aziridint) gyűrűfelnyílási reakciója a támadó nukleofil jellegétől függően különböző kötések felhasadását eredményezheti. A kívánt aziridin-gyűrű létrehozása érdekében előbb 210 B/C-cisz gyűrűanellációjú vegyületet trifluorecetsav-anhidriddel piridin jelenlétében szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd hig vizes ammónium-hidroxid oldattal extrahálva a reakcióelegyet feldolgoztuk. A reakció során 210 kvantitatív termeléssel átalakult egy új terméké, melynek spektroszkópiái - elsősorban ^1H NMR-adatai (pl. az 1-es és 4-es aromás protonok δ 6,01 és 6,63 ppm kémiai eltolódás értékei) spiro-benzilizokinolin-váz kialakulására engedtek következtetni. A C(13)-hidrogén jellegzetes kémiai eltolódás értéke δ 5,66-nál⁵⁷ pedig egyértelműen bizonyítja a vele geminális hidroxilcsoport nitrogénhez viszonyított *anti* térállását.

A B/C-transz gyűrűkapcsolatu modellből (209) kiindulva is végrehajtottuk a fenti reakciót, és ugyanazon 8-keto-13-*anti*-hidroxi-spiro-benzilizokinolinhoz (232) jutottunk, mint amit 210 átalakításakor kaptunk. Mivel a két különböző sztereokémiájú kiindulási anyag a vázátalakítási reakcióban azonos terméket eredményezett feltételezhető, hogy a reakció mindkét esetben ugyanazon - S_N1 reakcióval nyert - aziridinium intermedieren keresztül megy végbe, s ezért nem játszik szerepet a kiindulási anyag hidroxilcsoportjának relativ térállása a végtermék sztereokémiájának szempontjából. Ez utóbbit a feldolgozás során belépő hidroxil-ion S_N2 mechanizmus szerinti támadása határozza meg. A reakcióban a kilépő csoport az ábra síkja mögött elhelyezkedő kvaterner ammónium csoport, tehát a belépő hidroxilcsoport a nitrogénhez viszonyított ellenkező oldalról, a molekula β térfeléről kell támadjon, így a reakció végén *anti* helyzetet foglal el.



A következőkben olyan indenobenzazepin-vegyületek spiro-benzilizokinolin-származékokká történő átalakítását vizsgáltuk, melyek a 13-as és 14-es helyzetükben egyaránt hidroxicsoportokat tartalmaznak. Ehhez előbb a 207 B/C-transz gyűrűanellációju áthidalt indenobenzazepin-származékot nátrium-bór-hidriddel redukáltuk. Mivel a vegyület α oldalról történő megközelítését az ugyanezen térfélen elhelyezkedő oxazolidin-gyűrű jelentősen gátolja, a 13-as hidrogén sztereoszelektíven β térállásban épül ki 233 13 α , 14 α -diolt eredményezve. Ugyanezen 233 cisz-diolhoz jutottunk a 209 ketol redukciójával is, míg 210 nátrium-bór-hidriddel a 234 transz-diolhoz vezet.

Mind 233, mind 234 vegyületeken végrehajtottuk a tri-fluorecetsav-anhidriddel piridin jelenlétében kiváltható aziridinium-képzést, és azt tapasztaltuk, hogy feldolgozás után belőlük azonos 8-*syn*-13-*anti*-dihidroxi-spiro-benzilizokinolin (235) képződött. Általánosítható tehát az a tapasztalat, hogy a C(14)-hidroxicsoport relatív térbeli helyzetétől függetlenül a kialakuló spiro-benzilizokinolin 13-as hidroxilja minden esetben *anti* térállásban épül ki, míg az indenobenzazepin C(13)-as szubsztituense eredeti térállását megőrizve kerül át a spiro-benzilizokinolin-váz 8-as helyzetébe (lásd még 215 \rightarrow 237, 216 \rightarrow 68 és 238 \rightarrow 68 átalakításokat).



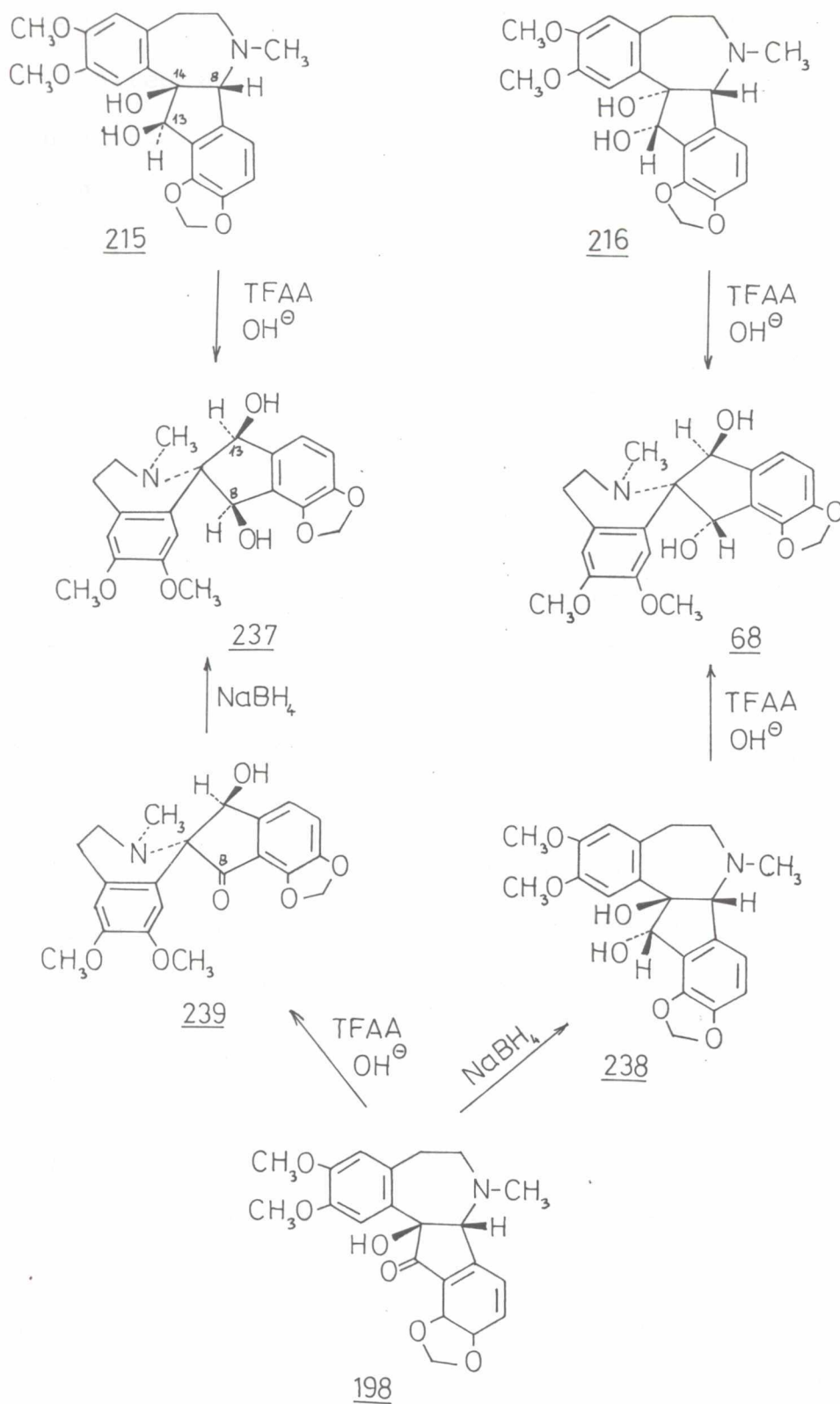
A megfelelő C(8)-epimer 8-*anti*-13-*anti*-dihidroxi-spiro-benzilizokinolint (**236**) **209**, illetve **210** ketolból előbb spiro-benzilizokinolin-ketonná (**232**) történő átrendezéssel,

majd ezt követő nátrium-bór-hidrides redukcióval lehetett előállítani. A redukció sztereoszelektív lefutása a sztérikus megközelítési kontroll érvényesülésével magyarázható: a hidrid-anion a sztérikusan kevésbé zsufolt oldalról, az izokinolin nitrogénjének térfeléről támad, és így 236 diol képződése során a C(8)-hidroxil egységesen *anti* térállásban épül ki.

2.5.3. Spiro-benzilizokinolin-alkaloidok sztereokontrollált totálszintézise¹⁴⁷

Az előző fejezetben ismertetett indenobenzazepin \rightarrow spiro-benzilizokinolin vázátalakítási reakció figyelmünket a 8,13-dihidroxi-spiro-benzilizokinolin-alkaloidok sztereokontrollált totálszintézisére irányította. Eddig két ilyen alkaloid ismeretes: az egymással C(8)-epimer raddenanin (237) és a jenuszomin (68). Mindkettő *Corydalis* típusu alkaloid (lásd 10. ábra), a raddenanin (237) racém formában a *Corydalis lebebouriana* K. növényben¹⁴⁸ pozitív forgatásu antipódja pedig a (+)-jenuszominnal (68) együtt a *Corydalis ochotensis* Truc.-ban fordul elő¹⁴⁹.

A racém raddenanin (237) és jenuszomin (68) szintézisét az O-metil-fumarofin (198) totálszintézisekor¹³⁹ előállított indenobenzazepin-vázis intermedierekből valósítottuk meg. A 214 telitetlen vegyület ozmium-tetroxidos oxidációjakor főtermékként nyert 215 β,β -diolt előbb trifluorecetsav-anhidriddel piridin jelenlétében kezeltük, majd az ammónium-hidroxidos feldolgozás után egy lépésben megkaptuk a (+)-raddenanint (237), melynek olvadáspontja és spektroszkópiái adatai a természetben előforduló (+)-237 megfelelő adataival mindenben megegyeztek.



Hasonlóképpen, az ozmium-tetroxidos reakcióban alárendelt mennyiségben keletkező 216 α, α -diol előbbiekben ismertetett reakciója a (+)-jenhuszominhoz (68) vezetett.

Ugyanezt a reakciót a dihidro-O-metil-fumarofinból (238) is elvégeztük, melynek során ugyancsak a (+)-jenhuszomin-hoz (68) jutottunk. Végül amennyiben az O-metil-fumarofint (198) vetettük alá az indenobenzazepin \rightarrow spiro-benzilizokinolin vázátalakításnak, majd ezt követte a ketocsoport fémhidrides redukciója, úgy a 239 13-*anti*-hidroxi-8-keto vegyületen keresztül ismét a (+)-raddenaninhoz (237) jutottunk.

Jól érzékelhető tehát, hogy a megfelelő sztereoszelektív vázátalakítási, illetve redukciós lépések sorrendjének alkalmas megválasztásával bármelyik 8,13-dihidroxi-spiro-benzilizokinolin-alkaloid (237 és 68) totálszintézise megvalósítható.

A "fumarofin probléma" elemzésekor felmerült, hogy a *Corydalis* típusu spiro-benzilizokinolin-alkaloidok 8,13-diszubsztituált vegyületek, melyekben a hidroxi-szubsztituens térállása a 8-as helyzetben lehet *syn* és *anti* is, de a természetben csak olyan alkaloidok ismeretesek, melyek C(13)-as hidroxilja *anti* térállásu. Ez az összefüggés a kémiai szerkezet és a növényi származás között különös hangsúlyt kapott az általunk megvalósított indenobenzazepin \rightarrow spiro-benzilizokinolin vázátalakítási reakció sztereokémiai konzekvenciáinak fényében. Azt még nem tudjuk, hogy a természetben létezik-e ténylegesen indenobenzazepin \rightarrow spiro-benzilizokinolin bioszintetikus átalakulás, de ha van, akkor az nagy valószínűséggel az általunk megvalósított vázátalakítási reakción keresztül megy. Ez egyben magyarázatot is adna arra, hogy miért tartalmazznak a szóbanforgó alkaloidok C(13)-as helyzetükben kizárólag *anti* térállásu hidroxicsoporthat.

2.5.4. A fumaritrin és fumaritridin korábbi szerkezetének módosítása, szintézise¹⁵⁰

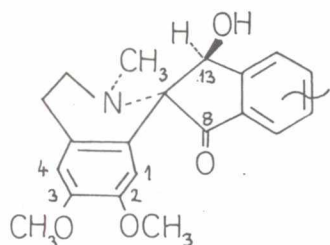
Munkánk során előállított nagyszámu spiro-benzilizokinolin és indenobenzazepin vegyület ¹H NMR adatainak alapos összehasonlító elemzésével bizonyos általánosítás vált lehetővé. A két vázrendszer között egyértelműen különbséget lehet tenni elsősorban az 1-es számu aromás proton, illetve az N-metilcsoport hidrogénjeinek kémiai eltolódásai alapján, továbbá a 2-es és 3-as metoxicsoportok kémiai eltolódásainak különbsége alapján. Legdöntőbb eltérés azonban a hidroxicsoport melletti proton jelénél tapasztalható; hisz ez a spiro-benzilizokinolin-vegyületek esetén a hidroxiszubsztituenshez geminális, indenobenzazepineknél vicinális helyzetű. Szembetűnően jelentkezik ez a különbség az O-acetil-származékok esetén is. A C(1)-proton spiro-benzilizokinolinoknál δ 6,25 ppm körül (lásd 4. táblázat) abszorbeál, az indenobenzazepineknél

δ 7,10-nél. 2,3-Dimetoxi-származékok metoxicsoportjai az indenobenzazepineknél egymáshoz igen közel, spiro-benzilizokinolinoknál egymástól kb. 0,4 ppm távolságra abszorbeálnak.

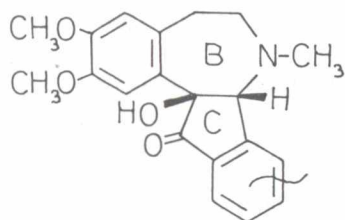
A 4. táblázatban foglalt ismereteink birtokában kritikailag értékeltük az ismert spiro-benzilizokinolin-alkaloidok irodalomban közölt ¹H NMR adatait⁵⁷, és megvizsgáltuk, mely alkaloidok nem felelnek meg az általunk felállított elvárásoknak. Azt találtuk, hogy két bolgár szerzők által a *Fumaria rostellata* Knaf.-ból izolált alkaloid, a fumaritrin (240) és a fumaritridin (241) ¹H NMR adatai¹⁵¹ nem illenek a spiro-benzilizokinolin-alkaloidok 4. táblázatban összefoglalt jellemző kémiai eltolódás értékei közé.

4. táblázat: Spiro-benzilizokinolin- és indenobenzazepin-
-vázus vegyületek jellemző átlagos ^1H NMR
kémiai eltolódás értékek ($\delta \pm 0,1$ ppm)

N-CH₃ C(2)-OCH₃ C(3)-OCH₃ C(1)-H C(4)-H C(OH)-H

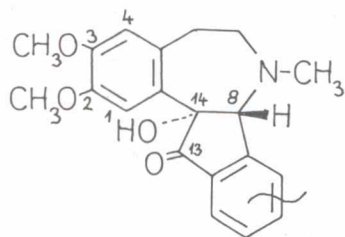


2,30 3,40 3,80 6,25 6,60 5,50



2,60 3,85 3,90 7,10 6,70 4,40

O-Acetil származék
CH₃CO 2,20; C(8)-H 5,00

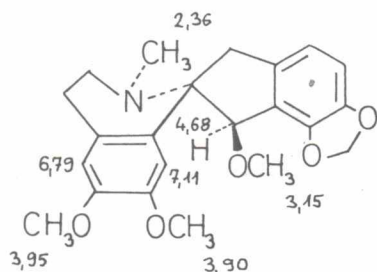


2,80 3,85 3,95 7,10 6,60 4,50

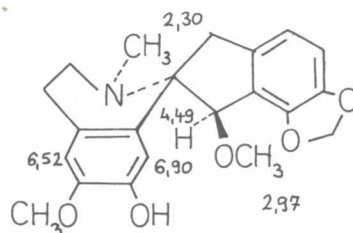
O-Acetil származék
CH₃CO 2,00; C(8)-H 5,00

Ezeknek a hidroxicsoport helyett metoxi-szubsztituenssel rendelkező alkaloidoknak C(1)-es aromás protonjai lényegesen nagyobb δ értéknél jelentkeznek mint a spiro-benzilizokinolin-alkaloidokra jellemző $\delta 6,25$ ppm. A fumaritrin (240) 2-es és 3-as metoxi-protonjai is egymáshoz igen közel abszorbeálódnak (lásd 17. ábra). Ezek az adatok már sugalmazták, hogy a fumaritrin és a fumaritridin 240, illetve 241 képletekkel jellemzett

17. ábra: A fumaritrin és a fumaritridin korábban megállapított szerkezetei és fontosabb ^1H NMR adataik.

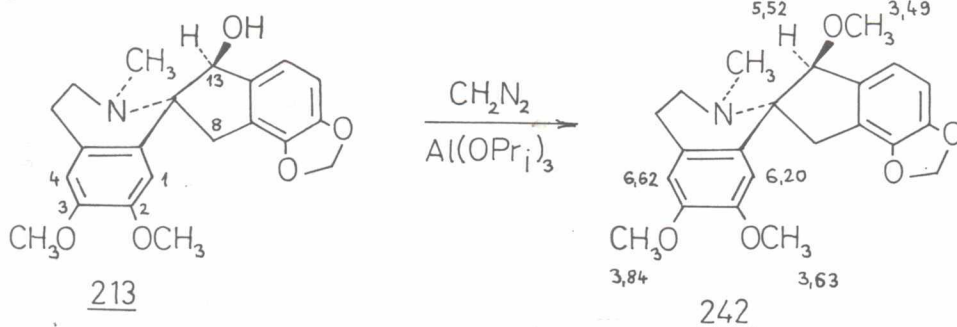


240 fumaritin



241 fumaritridin

szerkezete valószínűleg téves. Ennek bizonyítására első próbálkozásunk egy analóg - a C-gyűrűn metoxi-szubsztituált - spiro-benzilizokinolin előállítása volt. Ezt a 213 spiro-benzilizokinolin hidroxycsoportjának aluminium-izopropoxid jelenlétében végzett diazometános metilezésével valósítottuk meg.



A 242 spiro-benzilizokinolin-metiléter ^1H NMR adatai lényegesen eltértek a fumaritrinre illetve fumaritridinre közölt adataitól. 242 C(1)-protonja δ 6,20-nál jelentkezik, a 2-es és 3-as metoxi-abszorpciók is lényegesen különböző

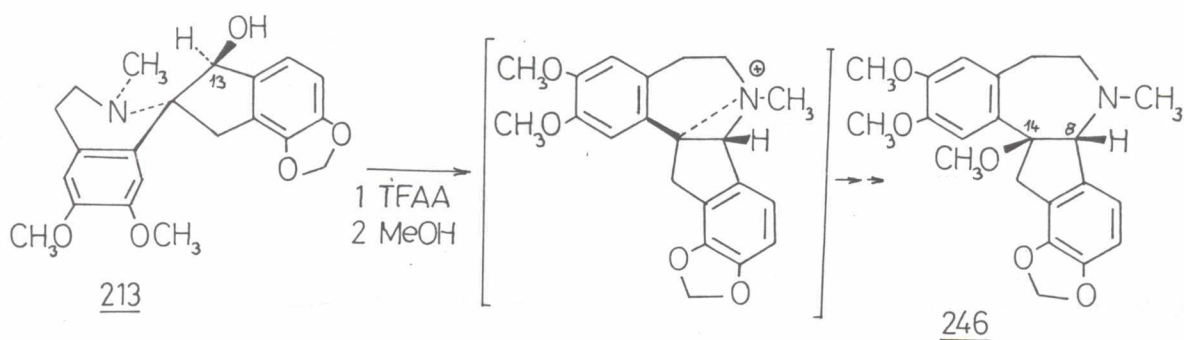
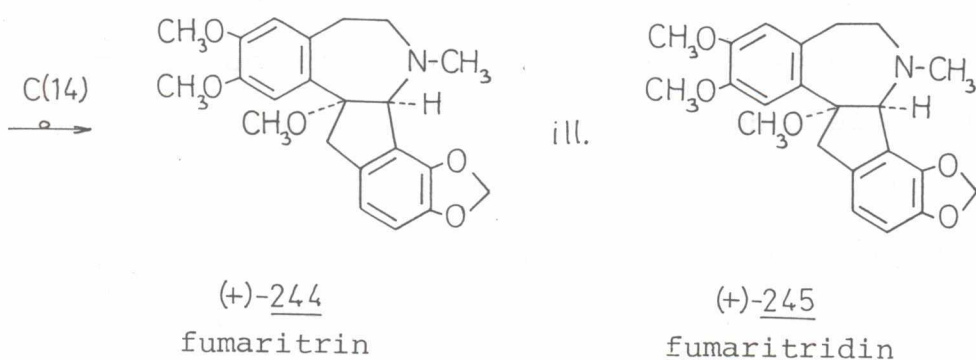
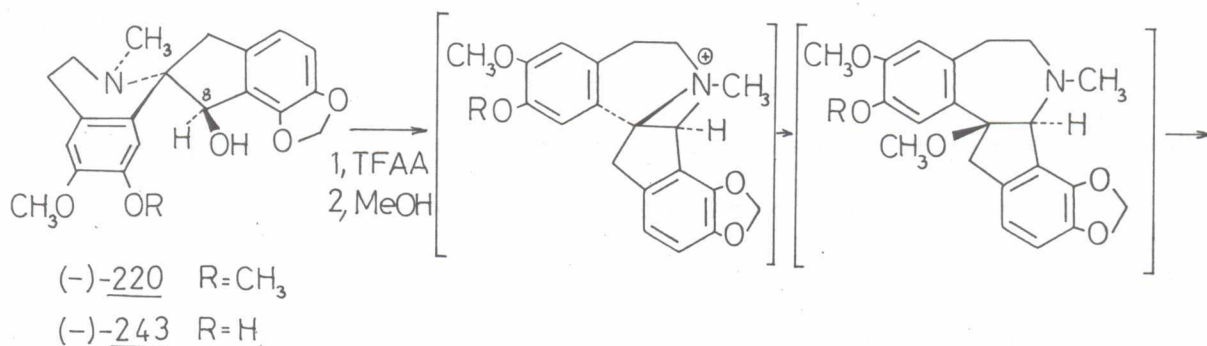
kémiai eltolódás értékűek, ugyanakkor az alifás metoxicsoport melletti proton jele δ 5,52-nél található, ami határozottan eltér a bolgár kutatók által izolált alkaloidok megfelelő értékeitől¹⁵¹.

Korábbi tapasztalataink alapján adódott a feltevés, hogy a fumaritrin és a fumaritridin is indenobenzazepin-vázás alkaloid. Feltételezésünket szerkezetbizonyító szintézissel igazoltuk. Dihidro-parfuminból (243), illetve dihidro-parfumidinből (220) előbb trifluorecetsav-anhidriddel diklórmétános oldatban generáltuk a 18. ábrán látható aziridint, melynek sósav tartalmu abs. metanolban történő forralása a C(14)-metoxi-szubsztituált indenobenzazepinekhez (244, illetve 245) vezetett. A kapott anyagok minden fizikai adata teljes azonosságot mutatott a bolgár kutatók által a fumaritrinre, illetve fumaritridinre közölt adataival.

Mivel összehasonlítható természetes anyag nem volt a birtokunkban annak érdekében, hogy teljesen bizonyosak legyünk a javasolt 244 és 245 szerkezetek helytállóságában, elkészítettük a fenti reakció analógiájára 213 vegyületből a 11,12-metiléndioxi-szubsztituált analogont (246) is. A metiléndioxi-gyűrű protonjainak AB típusu jelfelhasadása az ¹H NMR spektrumban a 9,10-metiléndioxi-szubsztitúció esetén egyeztek meg jobban az irodalmi adatokkal - ezért a fumaritrin és a fumaritridin új indenobenzazepin-vázás szerkezetének a 244 és 245 ábráknak megfelelő szubsztitúciós elrendeződést fogadtuk el (lásd 18. ábra).

18. ábra: A (+)-fumaritrin (244), illetve a (+)-fumaritridin (245) módosított szerkezete, és szintézise.

A 246 modellvegyület szintézise.



A bolgár kutatók által izolált természetes fumaritridin optikailag aktív alkaloidnak bizonyult, $[\alpha]_D$ értékét $+18^\circ$ -nak (C=1, CHCl₃) határozták meg¹⁵¹. Az ismert abszolút konfigurációjú dihidro-parfumidinből (220), illetve dihidro-parfuminből (243) előállított 244 és 245 optikai forgatóképessége

$[\alpha]_D + 14,5 \pm 1^\circ$ ($C=0,055$, $CHCl_3$), illetve $[\alpha]_D = +12^\circ \pm 2^\circ$ ($C=0,045$, $CHCl_3$) volt, bizonyítva ezáltal, hogy a természetes spiro-benzilizokinolin-alkaloidok (158 és 159) dihidro-származékaiból előállított (+)-244 és (+)-245 vegyületek a szóbanforgó alkaloidok természetben előforduló antipódjaisal azonosak. Mivel a felhasznált spiro-benzilizokinolin \rightarrow indenobenzazepin vázátalakítás során az aziridinium képzés a nitrogén nukleofil támadásának S_N1 jellegéből következően Walden-inverzióval megy végbe, így az aziridinium átmeneti termék C(8)-as centrumának S konfigurációja a kiindulási spiro-benzilizokinolin-alkaloid megfelelő kiralitáscentrumának abszolút konfigurációjából következik. Az aziridin átmeneti termék felnyitása - a korábban elmondottaknak megfelelően - B/C-transz gyűrűkapcsolatu vegyületté, majd C(14)-epimerizációval a termodinamikailag kedvezményezett B/C-cisz anellált végtermékké egyaránt sztereoszelektív, ugyanakkor a folyamatok során a C(8)-kiralitáscentrum nem racemizálódik, így a fumaritrin (244), illetve a fumaritridin (245) 18. ábrán megadott képletei egyben az alkaloidok C(8)- és C(14)-kiralitáscentrumainak abszolút konfigurációit (rendre S , illetve R) is megadják.

2.5.5. Indenobenzazepin származékok átalakítása rhoeadinvázás vegyületekké¹⁴⁰

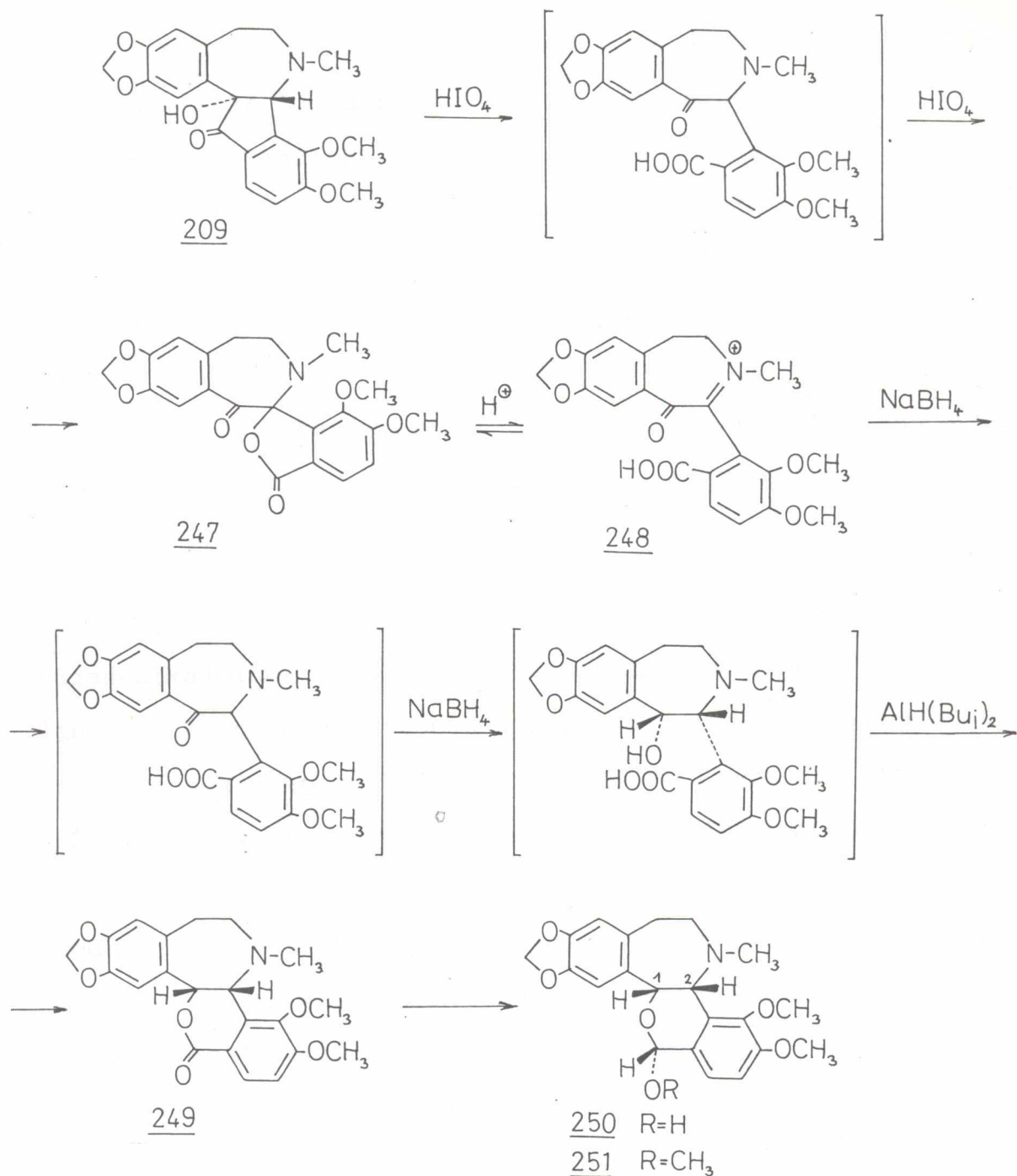
Az izokinolin-alkaloidok körében ezideig ismeretlen indenobenzazepin gyűrűrendszer kémiai kapcsolatát a spiro-benzilizokinolin, a protoberberin, illetve a protopin alkaloidokat felépítő gyűrűrendszerekkel kimutattuk, és pre-

paratív kémiai eljárásokat dolgoztunk ki ezen vázátalakítások megvalósítására. A továbbiakban azt a célt tűztük ki magunk elé, hogy megvalósítsuk az indenobenzazepin-váznak a rhoeadin típusu alkaloidok gyűrűrendszerévé történő átalakítását is, lévén ez utóbbiak szintén benzo[a]azepin-3 származékok*.

Ennek érdekében a berberinből (204) már megismert uton előállított indenobenzazepin-ketolt (209) 2 mól perjódsavval kezeltük. Az így nyert 247 vegyület 1685 és 1755 cm^{-1} -nél jelentkező jellegzetes IR abszorpciói, valamint az UV spektrumban sav hatására megmutatkozó batokróm eltolódás bizonyítja a termék γ -laktón jellegét (247), mely sav hatására 248 imino-ketonná nyílik fel. A perjódsavas oxidáció valószínűleg két lépésben játszódik le. Előbb egy β -amino-keton közbenső termék alakul ki, amely a második mól perjódsavval egy α -hidroxiketonná alakul, melynek azonnali laktonizációja eredményezi a 247 γ -laktont. Ez a vegyület semleges közegben szintelen, sav jelenlétében azonban sárga, a laktón gyűrű felnyílását követő konjugált iminium szerkezet kialakulása miatt.

A 247 γ -laktont ezután kevés sósavat tartalmazó metanol oldatban nátrium-bór-hidriddel kezeltük, mikoris az egyensúlyi mennyiségben folyamatosan képződő 248 imino-keton két lépésben végbemenő redukcióját követő spontán laktonizáció a 249 δ -laktont eredményezte mintegy 82 %-os össztermeléssel.

* Az itt közölt eredmények egyben részét képezik Nathesan Murugesan graduate student Ph.D. téziseinek is.



A spektroszkópai adatok szerint **249** B/C gyűrűkapcsolata cisz anellációjú. A reakcióelegyben B/C-transz gyűrűkapcsolatu termék képződését nem tudtuk kimutatni. A nagymértékű sztereoszelektivitás magyarázata, hogy előbb **248** imino-keton $\text{C}=\text{N}$ kettőskötése redukálódik, melyet a második bór-hidrid-anion támadása követ a nagytérkitöltésű aril-szubsztituenssel ellentétes oldalról.

A rhoeadin-alkaloidok vázrendszerének végső kialakítása céljából 249 δ -laktont di-izobutil-aluminium-hidriddel, -40°C -on redukáltuk, majd a kapott 250 hemiacetált sav jelenlétében trimetil-ortoformáttal reagáltattuk 251 rhoeadin analogonná mint ahogyan azt BROSSI és munkatársai azt már ki-dolgozták a rhoeadin-vázak alkaloidokkal kapcsolatos munkáik során¹⁵².

Ezzel célunkat elértük - igazoltuk, hogy indenobenzazepin rendszerek egyszerű lépésekkel rhoeadin-vázak vegyületekké alakíthatók.

Összefoglalva a spiro-benzilizokinolin- és indenobenzazepin-vázak-alkaloidok területén elért eredményeinket; az izokinolin alkaloidok egy új típusu alapvázal rendelkező osztállyal, az indenobenzazepinokkal bővültek. Ezen új gyűrűrendszerű alkaloidok hat tagja vált ismertté, melyek közül kettőt mi izoláltunk a *Fumaria parviflora* Lam.-ból, a további négy irodalmi szerkezeti igazítás eredményeként került leírásra. Megvalósítottuk ezen alkaloidok első szerkezetbizonyító szintézisét, és javaslatot tettünk biogenezisükre.

Sikeresen megvalósítottuk az indenobenzazepin-váz kialakítását spiro-benzilizokinolin-, protoberberin-, illetve protopin-vázak vegyületekből kiindulva. Az alapvázak egymásba történő átalakítására irányuló kísérleteink eredményeként eljárást dolgoztunk ki a spiro-benzilizokinolinok, illetve a rhoeadin típusu vegyületek előállítására indenobenzazepin származékokból, és javaslatot tettünk ezen reakciók mechanizmusára.

Végezetül megvalósítottuk két *Corydalis* típusu spiro-benzilizokinolin-alkaloid sztereokontrollált totálszintézisét.

2.6. Ftalidizokinolin- és szeko-ftalidizokinolin-alkaloidok vizsgálata*

2.6.1. Ftalidizokinolin-alkaloidok sztereoszelektív Hofmann eliminációja^{154,155}

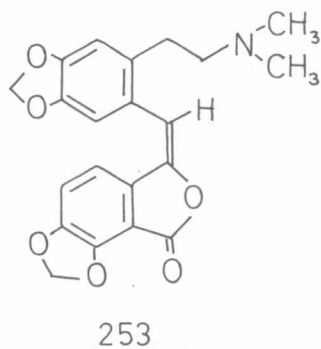
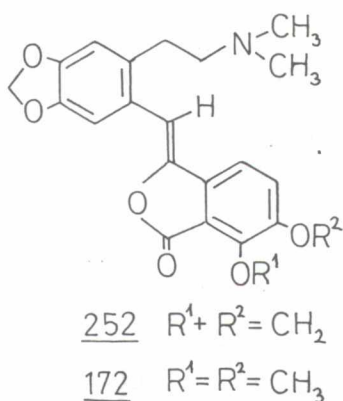
A *Fumaria parviflora* Lam. alkaloidjainak izolálására irányuló munkánk során több ftalidizokinolin-vázis anyagot különítettünk el (lásd 2.1. fejezet), közöttük a mindezideig ismeretlen (-)-korlumint (178)¹³¹.

A ftalidizokinolin alkaloidok két nagy csoportra oszthatók; a "klasszikus" ftalidizokinolinokra, melyek a γ -lakton gyűrűt az izokinolinváz C(1)-es helyzetéhez kapcsolódva tartalmazzák, és az un. szeko-ftalidizokinolinokra, melyek közös jellemzője a felnyílt izokinolin B-gyűrű. Ez utóbbi vegyületek további négy alcsoportra oszthatók, mégpedig enol-lakton, ketosav, diketosav és enlaktám típusu vegyületekre.

Az izolálási munkánk során nyert különböző ftalidizokinolin-alkaloidok kezünkbe adták annak lehetőségét, hogy alapos vizsgálatnak vehessük alá ezen két egymással szoros kapcsolatban lévő alkaloid-alosztály biogenetikus összefüggéseit.

Az irodalomban három szeko-ftalidizokinolin enol-lakton alkaloid ismeretes¹⁵³; az N-metilhidrasztin (172), az aobamidin (252) és az adlumiidicein enol-lakton (253), melyek közül az első kettő C=C kettőskötése Z, az utóbbié pedig E geometriájú.

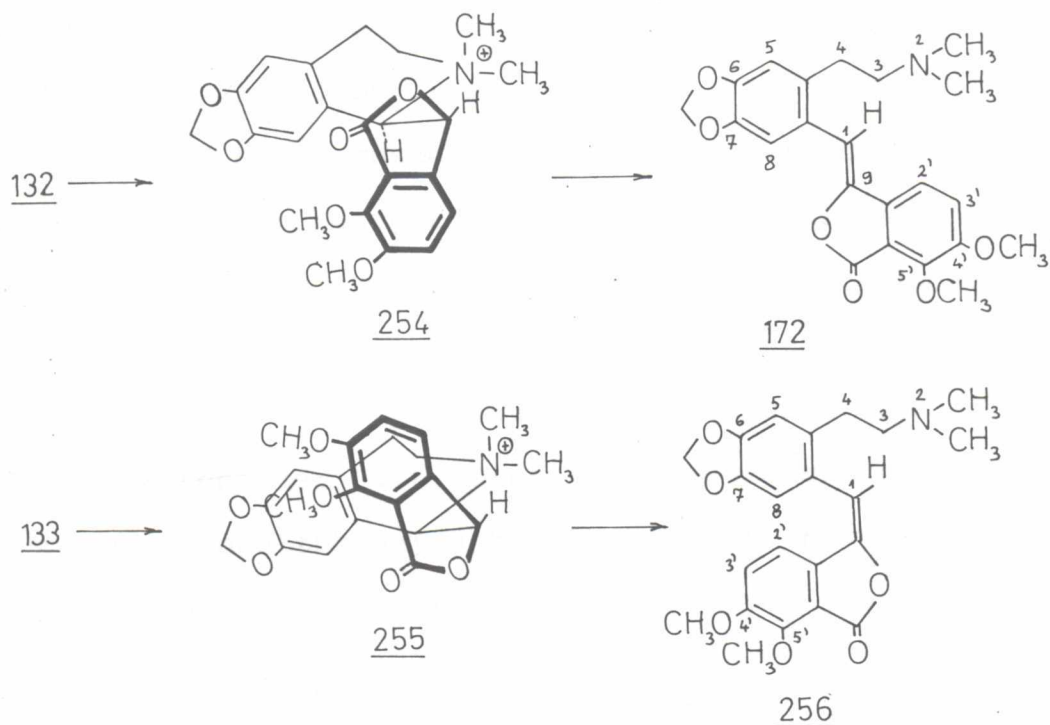
* A ftalidizokinolin-alkaloidokról írt összefoglaló közleményünk (Ref. 153) irodalmi anyagának összeállítása részben Daniella J.Gula undergraduate student érdeme.



Nevezett enol-lakton típusu alkaloidok valószínűleg a megfelelő "klasszikus" ftalidizokinolin N-meto-sók Hofmann eliminációjával jönnek létre a természetben. A ftalidizokinolin alkaloidok C(1) és C(9) vicinális aszimmetriacentrumainak relativ konfigurációja alapján *eritro* illetve *treo* diaszttereo-mer sorozatba oszthatók, így érdeklődésünk elsősorban a szeko-ftalidizokinolin-alkaloidokat eredményező Hofmann eliminációs reakció sztereokémiai lefutásának tanulmányozására irányult. Más szavakkal elsőként azt kívántuk eldönteni, hogy vajon az *eritro*-ftalidizokinolinokból a Z- vagy az E-geometriai izomer enol-lakton jön létre, illetve a *treo*-vegyületek Hofmann eliminációjával létrejövő enol-laktonnak mi a konfigurációja.

A kérdés eldöntése érdekében elvégeztük mind a β - mind az α -hidrasztin (132, illetve 133) kvaterner jódmethylátjainak (254, illetve 255), igen enyhe körülmények között végrehajtott Hofmann eliminációját, melynek eredményeként rendre egy-egy enol-laktont (172 és 256) nyertünk, mely izomerek csak a C=C kettőskötés geometriájában különbözhetnek egymástól (lásd 19. ábra).

19. ábra: β - és α -hidrasztin N-meto-sók sztereoszelektív Hofmann eliminációja



A termékek (172 és 256) UV, IR és ^1H NMR spektrumában voltak ugyan különbözőségek, de azok alapján egyértelműen nem tudtuk meghatározni a kapott két enol-lakton kettőskötésének geometriáját. Elegendő csak azt megemlíteni, hogy mindkét vegyület ^1H NMR spektruma tartalmaz két aromás és egy olefin proton szingulettet, valamint egy aromás AB rendszert, melyek kémiai eltolódásbeli különbözősége alapján a pontos asszignáció nem végezhető el.

Ekkor folyamodtunk mágneses magok Overhauser hatásán (n.O.e) alapuló differencia NMR spektroszkópiához, mely kiválóan alkalmas módszer sztereokémiai és konformációs problémák megoldására.

Az előállított két geometriai izomer enol-lakton (172 és 256) differencia n.O.e. spektruma (lásd 5.táblázat) alapjaiban különbözik egymástól. Az egyik izomerben (172) az olefin proton besugárzásakor erős Overhauser hatás észlelhető a 8-as proton és az aromás AB rendszer δ 7,25-nél jelentkező dublett része között. A másik izomerben (256) az olefin proton besugárzásakor kölcsönhatás csak a 8-as protonnal van, az AB rendszer nem mutat kölcsönhatást. Ugyanakkor a C(8)-as hidrogén besugárzása azonkívül, hogy a vinil-proton abszorpcióját növeli, hatást gyakorol a megfelelő AB rendszer δ 6,70-nél jelentkező részére. Mindezek alapján levonhattuk azt a következtetést, hogy ezen utóbbi enol-lakton az E-geometriájú izomer, mivel ilyen kölcsönhatás a Z-izomerben nem jöhet létre.

5. táblázat: A Z- illetve E-N-metil-hidrasztin differencia n.O.e. adatai

Vegyület	Besugárzott proton	Észlelt proton	Intenzitás növekmény %
(Z)- <u>172</u>	H-5 (6,70)	H-4 (2,92)	1,0
	H-1 (6,47)	H-8 (7,71)	14,6
		H-2' (7,49)	4,6
	H-4 (2,92)	H-5 (6,70)	5,6
		H-1 (6,47)	3,5
(E)- <u>256</u>	H-3' (7,28)	C-4'-OCH ₃ (3,96)	1,8
	H-8 (6,85)	H-1 ³ (6,65)	2,5
		H-2' (6,90)	2,5
	H-5 (6,83)	H-4 (2,72)	1,5
	H-1 (6,65)	H-8 (6,85)	11,2
		H-4 (2,72)	1,0
	H-2' (6,90)	H-8 (6,85)	3,5
		H-3' (7,06)	1,2
	H-4 (2,72)	H-1 (6,65)	4,5
		H-5 (6,83)	4,0

A 19. ábrán látható Hofmann eliminációs reakciók sztereokémiai lefutására tehát megállapíthattuk, hogy az *eritro* relativ konfigurációju β -hidrasztin-jódmetilát (254) sztereospecifikusan a Z-geometriai izomer enol-laktont (172) adja, míg a *treo* α -hidrasztin-jódmetilát (255) az E-izomerhez (256) vezet. Molekulamodellen megvizsgálva ezen geometriájú vegyületek létrejöttéhez szükséges átmeneti állapotokat megállapítottuk: a kérdéses Hofmann elimináció *syn*-tipusu β -eliminációként kell végbemenjen, hogy *eritro*-ftalidizokinolinból a Z-, a *treo*-diasztereomerből pedig az E-geometriai izomer enol-lakton képződhessen. A β -elimináció ilyen jellegű sztereokémiája jól értelmezhető a feltételezett átmeneti állapotok szterikus viszonyai alapján. Minden valószínűség szerint az eliminációs lépés azon konformerhez közelálló átmeneti állapoton keresztül megy végbe, melyben a C(9)-centrumon helyetfoglaló legkisebb helyettesítő - a hidrogén - *syn* (enclipsed) állásban van a kvaterner nitrogénhez képest és ugyanabban a síkban is helyezkedik el (lásd 19. ábra).

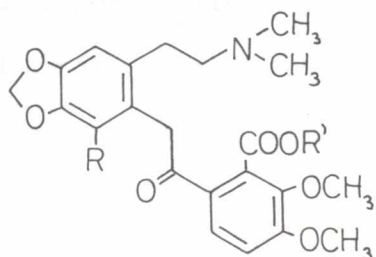
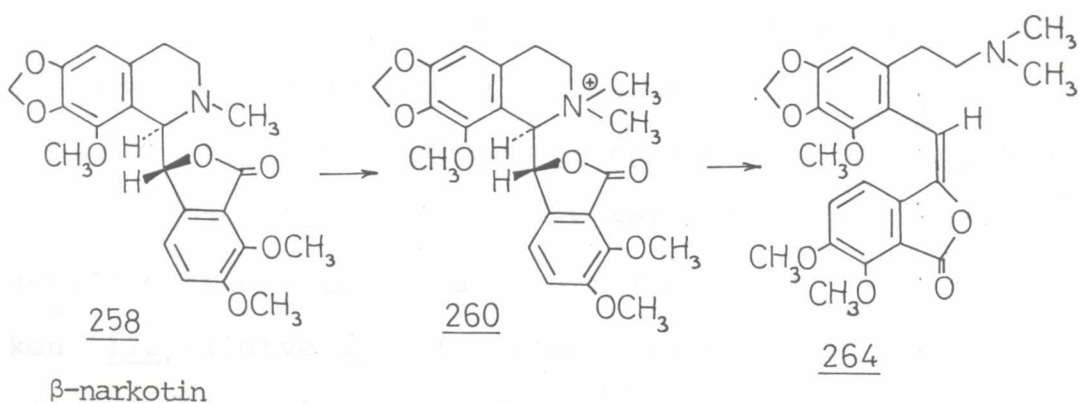
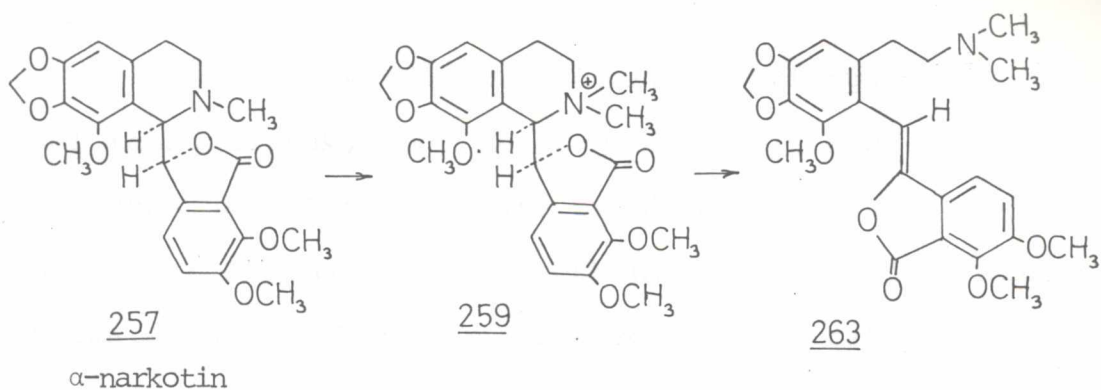
Amennyiben az említett enyhe reakciókörülmények között az α - illetve β -narkotin (257, illetve 258) kvaterner jódmetilátjainak (259, illetve 260) Hofmann eliminációját próbáltuk megvalósítani, a reakcióelegyből szeko-ftalidizokinolin enol-laktont nyomokban sem tudtunk izolálni, a reakció terméke minden esetben a természetben is előforduló keto-sav típusu szeko-ftalidizokinolin-alkaloid, a narcein (261) volt.

A reakció tapasztalt kimenetele az elsődlegesen képződő narcein enol-lakton hidratálódásának rendkívüli gyorsaságával magyarázható, minek oka a C(8)-metoxicsoport megjelenésével fellépő szterikus kompresszió a C(8)-szubsztituens és a ftalid-rész aromás gyűrűje között.

A térbeli zsufoltság következtében fellépő nagymértékű reakciókészséggel magyarázható az a tény is, hogy narcein enol-laktont természetes anyagként még nem izoláltak, és ez-ideig szintézissel sem sikerült előállítani.

Miután a narcein (261) képződése a természetben csak szeko-ftalidizokinolin enol-lakton intermediereken keresztül képzelhető el, célul tűztük ki mind a Z, mind az E narcein enol-lakton (263 és 264) előállítását, szembenézve azzal a ténnyel, hogy a szóbanforgó anyagok feltehetően igen instabilak és reaktívak lesznek. Olyan preparatív körülményeket kellett találnunk, melyek között a Hofmann elimináció kiváltható, de ugyanakkor a képződő enol-laktonok nem reagálnak tovább.

Próbaként először a már ismert α - és β -hidrasztin metojodidokat (254 és 255) diklórmétános oldatban Fétizon-reagenssel (AgCO_3 celit hordozón)¹⁵⁶ fél órát kevertettük. A reagens kiszűrése és az oldószer bepárlása után tiszta formában jutottunk a megfelelő 172, illetve 256 geometriai izomer enol-laktonokhoz. Megállapíthattuk tehát, hogy a ftalidizokinolin-metojodiok Hofmann eliminációja az adott körülmények között végrehajtható, és ugyanúgy *syn* típusu β -eliminációval megy végbe a reakció, mint azt korábban már tapasztaltuk.



- | | | | |
|-----|--------------------|--------------------|---------|
| 261 | R=OCH ₃ | R'=H | narcein |
| 262 | R=OCH ₃ | R'=CH ₃ | |
| 267 | R=H | R'=CH ₃ | |

Megismételve a reakciót az α -narkotin-metajodid-
 dal (259), kristályos formájú Z-geometriai izomer narcein
 enol-laktonhoz (263) jutottunk mintegy 72 %-os termeléssel.
 A vegyület szerkezetét UV, IR, MS és ¹H NMR spektroszkópiái
 adatai egyértelműen bizonyították. Hasonlóképpen (mintegy
 69 %-os termeléssel) állítottuk elő az E-izomer narcein
 enol-laktont (264) β -narkotin-metajodid (260) Fétizon
 reagenssel kiváltott Hofmann eliminációjának termékeként.

A termékek VRK-ás tulajdonságait vizsgálva meglepetéssel tapasztaltuk, hogy 264 E-geometriájú enol-lakton kémiai változás nélkül tisztitható preparatív VRK segítségével metanolt is tartalmazó rendszerekben, míg a Z-izomer (263) a kromatografálás körülményei között kvantitatív átalakul (262) narcein-metilészterré. Alaposabban vizsgálva a jelenséget megállapítottuk, hogy 263 Z-enol-lakton metanolban kevesebb mint egy óra alatt átalakul 262 narcein-metilészterré, míg az E-izomer (264) szolvólizise lényegesen lassabb; mintegy 6 órát vesz igénybe. Hasonló szolvólizis-kísérleteket végezve a β - illetve α -hidrasztinból leszármaztatott Z-, illetve E-metil-hidrasztinokon (172, illetve 256) fordított reaktivitásbeli különbséget tapasztaltunk; a Z-metil-hidrasztin (172) szolvólizise metanolban mintegy 11 órát vesz igénybe, míg az E geometriai izomer enol-lakton (256) öt órán belül teljesen átalakul 267 keto-észterré.

A szolvólizis-kísérletekben észlelt reakciósebesség különbségek a megfelelő enol-laktonok relatív termodinamikai stabilitásaira engednek következtetni, miszerint a térbelileg kevésbé gátolt N-metil-hidrasztinok általában termodinamikailag stabilisabbak, mint a narcein enol-laktonok. Ezen túlmenően míg az N-metil-hidrasztinok között az E-izomer (256) a kevésbé stabilis mint a Z (172), a narcein enol-laktonok esetében fordított a helyzet; az E-geometriai izomer (264) a termodinamikailag kedvezményezett, nem a Z (263). Az elmondottak összhangban vannak a vegyületek UV szinképadataival (lásd 6. táblázat).

Az N-metil-hidrasztinok (172, illetve 256) UV abszorpciói nagyobb hullámhossz értékeknél és nagyobb extinkciós koefficienssel rendelkeznek, mint a narcein enol-laktonok (263, illetve 264) megfelelő UV elnyelései. A tapasztalt különbségek egyértelműen mutatják, hogy a narcein enol-laktonok kevésbé kiterjedt konjugált rendszerek, mint a 8-as helyzetben nem szubsztituált vegyületek összhangban azzal a ténnyel, hogy a C(8)-metoxicsoport jelenléte miatt a narcein enol-lakton típusu molekulák (263, illetve 264) feltehetően kevésbé planáris konformációjuk, mint az N-metil-hidrasztinok (172, illetve 256).

6. táblázat: Ftalidizokinolin enol-laktonok UV szinképadatai

/nm ($\epsilon \log$) /

(Z)- <u>172</u>	262sh	(3,88),	310	(4,06),	385	(4,26)
(E)- <u>256</u>	242	(4,24),	284	(3,98),	353	(4,05)
(Z)- <u>263</u>	286	(4,05),	305sh	(3,97),	357	(4,10)
(E)- <u>264</u>	270	(4,11),	348	(4,05)		

Oldószer:kloroform

A különböző ftalidizokinolin enol-laktonok egymáshoz viszonyított termodinamikai stabilitására vonatkozóan a fentiekhez hasonló következtetésekre juthattunk a szóbanforgó enol-laktonok fotokémiai átalakításakor is. Bármelyik N-metil-hidrasztinból (172 vagy 256) kiindulva kloroformos oldatban napfény hatására végbemenő C=C kettőskötés-izomerizáció olyan egyensúlyi elegyhez vezet, melyben a Z-izomer van túlsúlyban

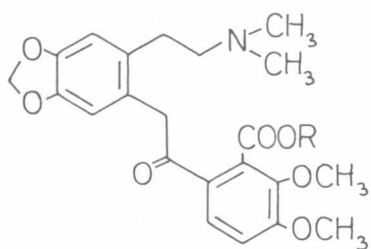
$/(\text{Z})\text{-}\underline{172}:(\text{E})\text{-}\underline{256}=3:2/$. Ezzel ellentétben az izomer narcein enol-laktonok egyensúlyi fotokémiai izomerizációjakor az E-geometriai izomer kerül tulsulyba $/(\text{Z})\text{-}\underline{263}:(\text{E})\text{-}\underline{264}=2:3/$.

2.6.2. Szeko-ftalidizokinolin enol-laktonok kémiai sajátosságai. A Ftalidizokinolin-alkaloidok katabolizmusa¹⁵⁴

Az N-metil-hidrasztin és narcein enol-laktonok könnyen végbemenő szolvolizise ráirányította a figyelmünket a különböző típusu szeko-ftalidizokinolin-alkaloidok közötti biogenetikus átalakulásokra. Mint korábban láttuk, a szeko-ftalidizokinolin enol-laktonok a természetben valószínűleg a különböző ftalidizokinolin N-meto-sóinak könnyen végbemenő Hofmann eliminációjával képződnek. Feltételezésünk szerint az enol-laktonok hidratálódása a keto-sav, majd ez utóbbi oxidációja a diketo-sav típusu szeko-ftalidizokinolin-alkaloidokhoz vezethet.

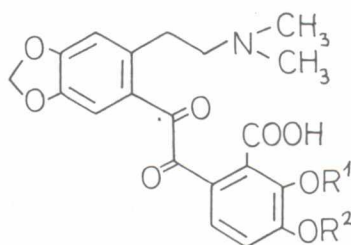
Munkánk következő szakaszában célul tűztük ki ezen átalakulások biomimetikus megvalósítását, továbbá a ftalid-típusu lakton-gyűrű helyett laktám-gyűrűt tartalmazó szeko-ftalidizokinolinok képződésének biogenetikus értelmezését. Ezért vizsgáltuk az enol-lakton típusu alkaloidok, elsősorban az N-metil-hidrasztinok kémiai átalakíthatóságát.

Vizes acetonban szobahőmérsékleten 172 és 256 Z illetve E enol-laktonok kb. két nap alatt N-metil-hidraszteinné (265) alakulnak át. Hasonló körülmények között a narcein enol-laktonok (263, 264) percek alatt hidratálódnak narceinné (261). Az N-metil-hidrasztein (265) bázis jelenlétében, levegővel végrehajtott oxidációja jó termeléssel N-metil-oxo-hidraszteint



265 R=H

267 R=CH₃

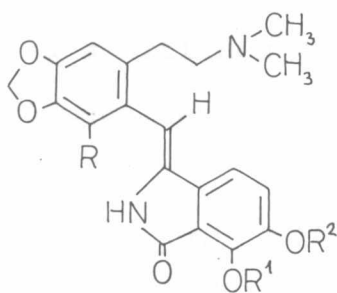


268 R¹= R²= CH₃

267 R¹+ R²= CH₂

(268) eredményez. Az ismertetett reakciósorozat egyben az N-metil-oxo-hidrasztein (268) első szintézisét is jelenti.

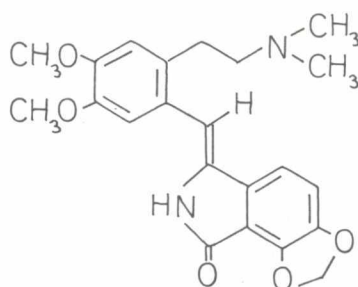
Az irodalomban négy enlaktám típusu szeko-ftalidizokino-
lin-alkaloid ismeretes; a narceinimid (173), fumaridin (174),
fumarimin (175) és a fumarimidin (270), melyek közös jellem-
zője a Z konfigurációju sztilbén jellegű C=C kettőskötés¹⁵³.
Ezekhez a vegyületekhez sorolható az 1980-ban, bolgár kutatók
által izolált¹⁵⁷ α-hidroxi-laktám típusu fumsleiherin (271),
mely a fumaramin (175) hidratált származékának tekinthető.



173 R¹= R²= CH₃ R= OCH₃

174 R¹= R²= CH₃ R= H

175 R¹+ R²= CH₂ R= H



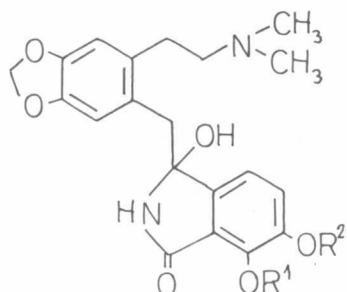
270

fumaridin

narceinimid

fumaridin

fumaramin

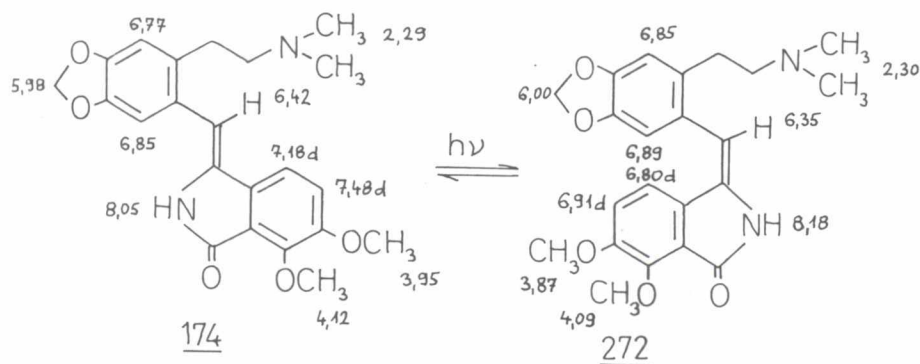


271 R¹+ R²= CH₂ fumsleiherin

273 R¹= R²= CH₃

A β -hidrasztin-metajodid (254) vizes ammónium-hidroxidban forralva Z-hidrasztinimidet (174) eredményez, mely vegyület azonos a fumaraminnal (174). Az elnyújtott reakcióidő és a viszonylag magas hőmérséklet valószínűsíti, hogy a termék a termodinamikailag stabilisabb Z-geometriai izomer. Amennyiben az α -hidrasztin-metajodidot (255) reagáltatjuk hasonló körülmények között ugyanazon 174 vegyülethez jutunk, s ez arra mutat, hogy az adott reakciókörülmények között az átalakulás nem sztereospecifikus.

Az irodalomban ezideig még le nem irt E-hidrasztinimidet (272) az enol-lakton típusu vegyületek fotokémiai izomerizációjának analógiájára, a Z-hidrasztinimid (174) kloroformos oldatban végrehajtott besugárzásával értük el. A fotoizomerizáció egyensúlyi összetétele $\sim 3:2$ a termodinamikailag kedvezményezett Z-geometriai izomer (174) javára. 174 és 272 vegyületek összehasonlító UV és ^1H NMR vizsgálata egyértelműen igazolta a sztilbén jellegű $\text{C}=\text{C}$ kettőskötés geometriájára vonatkozó megállapításainkat.

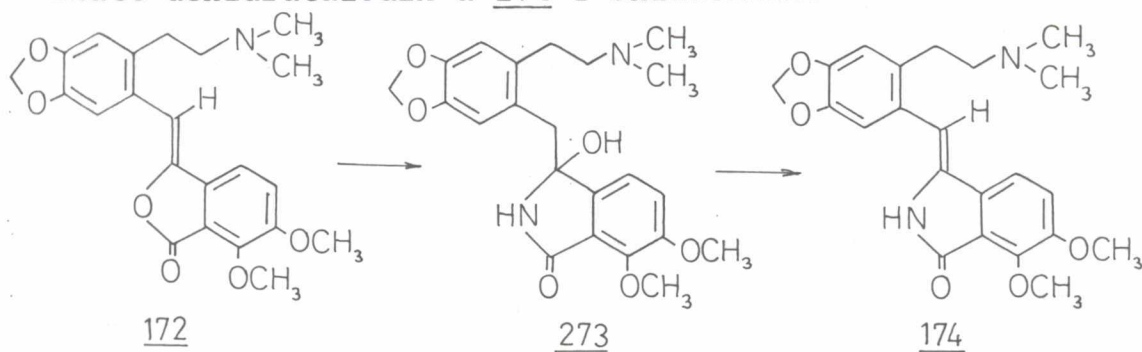


UV (MeOH) nm ($\log \epsilon$)

(Z)-174 226 (4,52), 273 (4,16), 295 (4,16), 361 (4,41)

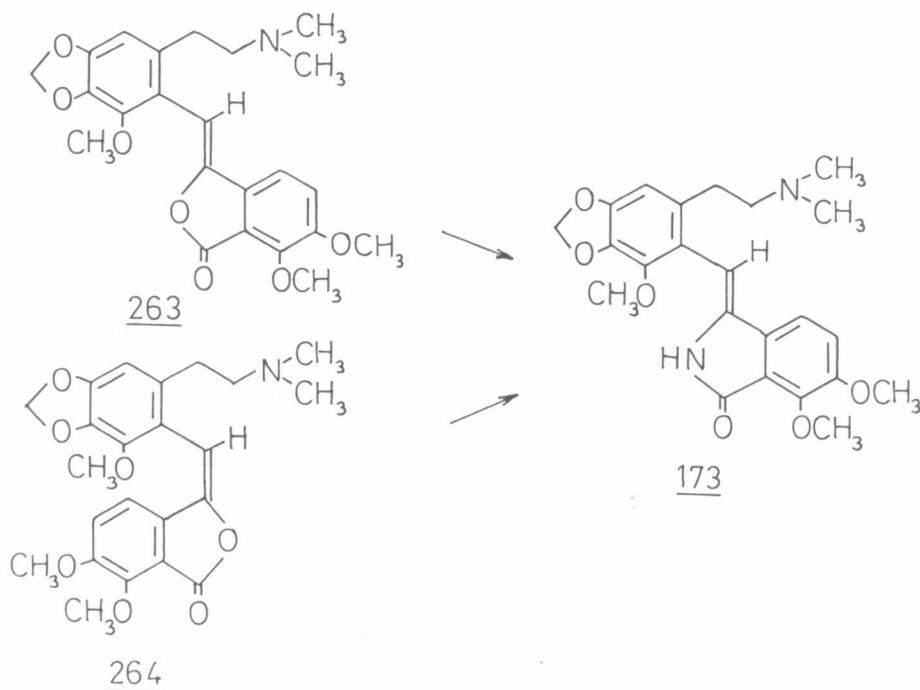
(E)-272 228sh (4,30), 265 (3,98), 345 (4,02)

A Z-N-metil-hidrasztint (172) hig vizes ammonium-hidroxiddal kezelve szobahőmérsékleten a 273 α -hidroxi-laktámhoz, a korábban említett fumsleiherin (271) analogonjához jutottunk. A vegyület ^1H NMR spektrumában a C(1)-metilén protonok két jól megkülönböztethető dublett formájában (δ 3,15 és 3,54, $J_{\text{gem}}=14\text{Hz}$) jelentkeznek. 273 Hidroxi-laktám hig sósav hatására rövid idő alatt dehidratálódik a 174 Z-énlaktámmá.



Ugyancsak a 174 enlaktámhoz jutunk az E-N-metil-hidrasztin (272) ammonium-hidroxiddal, majd hig sósavval történő kezelésekor.

Hasonló átalakítás végrehajtható narcein enol-laktonokból kiindulva is. Mind a Z-, mind az E-geometriai izomer narcein enol-laktonból (263, illetve 264) vizes ammonium-hidroxidban egy-két óra alatt narceinimid (173) képződik.



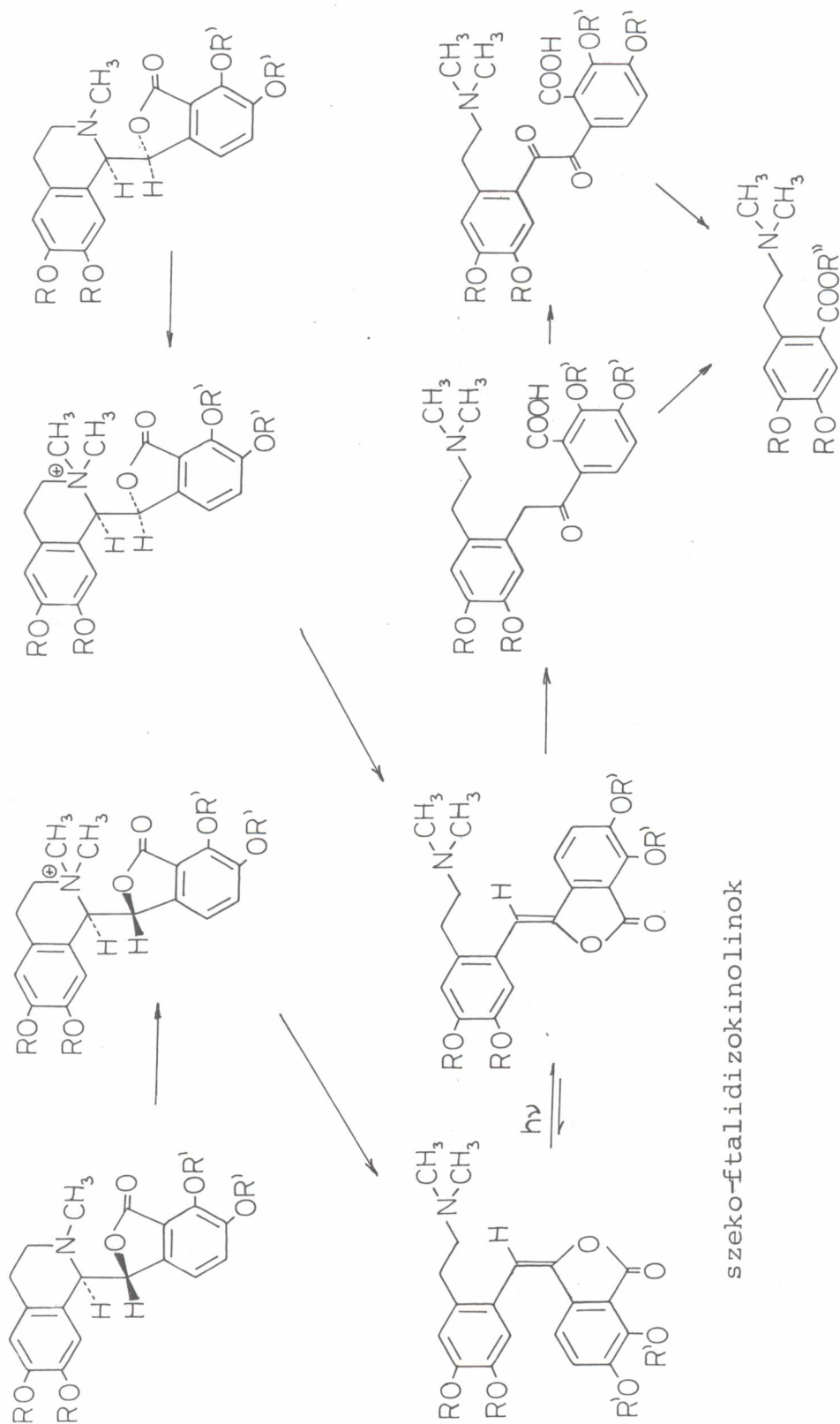
Az egységesen 174, illetve 173 Z-enlaktámokhoz vezető átalakulások rendkívül enyhe reakciókörülményei és a képződő termékek sztereokémiája felveti a kérdést; a kizárólag Z-geometriai izomer enlaktám típusu vegyületek (173,174,175, 270) és a fumsleiherin (271) egyáltalán alkaloidoknak tekinthetők-e, nem csupán az izolálási műveletek mesterséges termékei, "artefact"-jai csupán.

Véleményünk szerint a laktám típusu szeko-ftalidizokinolinok mindaddig nem tekinthetők természetes anyagoknak, míg a szóbanforgó vegyületek jelenlétét növényi extraktumokban ki nem mutatják bizonyítottan minden ammóniás kezelés nélkül, vagy azt megelőzően. Álláspontunkat alátámasztja az a tény, hogy míg a szeko-ftalidizokinolin enol-lakton alkaloidok a természetben mind a két lehetséges geometriai formában előfordulnak, addig az enlaktám típusu vegyületeknek csak Z-konfigurációju képviselőit találták meg ezideig¹⁵³. Utóbbi vegyületek képződését az izolálási munka során alkalmazott ammónia és a növényben jelenlévő enol-lakton alkaloidok addíciójával létrejövő α -hidroxi-laktám származékok egységesen a termodinamikailag stabilisabb Z-geometriai izomer enlaktámokhoz vezető vízeliminációjával értelmezhetjük.

A szeko-ftalidizokinolin-alkaloidok kémiai sajátosságainak megismerése és a különböző típusu vegyületek egymásba történő átalakításának *in vitro* megvalósítása lehetővé tette, hogy biogenetikai sémát javasoljunk a ftalidizokinolin-alkaloidok katabolizmusára, melyet a 20. ábrán foglaltunk össze.

Treo-ftalidizokinolinok

Eritro-ftalidizokinolinok



Fumariflorin
tipusu vegyületek

20. ábra: Ftalidizokinolin-vázis alkaloidok katabolizmusa

2.6.3. Ftalidizokinolin-alkaloidok konformációs analízise¹⁵⁹.

A 2.6.1. fejezetben ismertetett sztereokémiai probléma n.O.e. differencia NMR spektroszkópia felhasználásával történt sikeres megoldása után megpróbáltuk kiterjeszteni a vizsgálati módszert a ftalidizokinolin-vázás vegyületek konformációinak tanulmányozására.

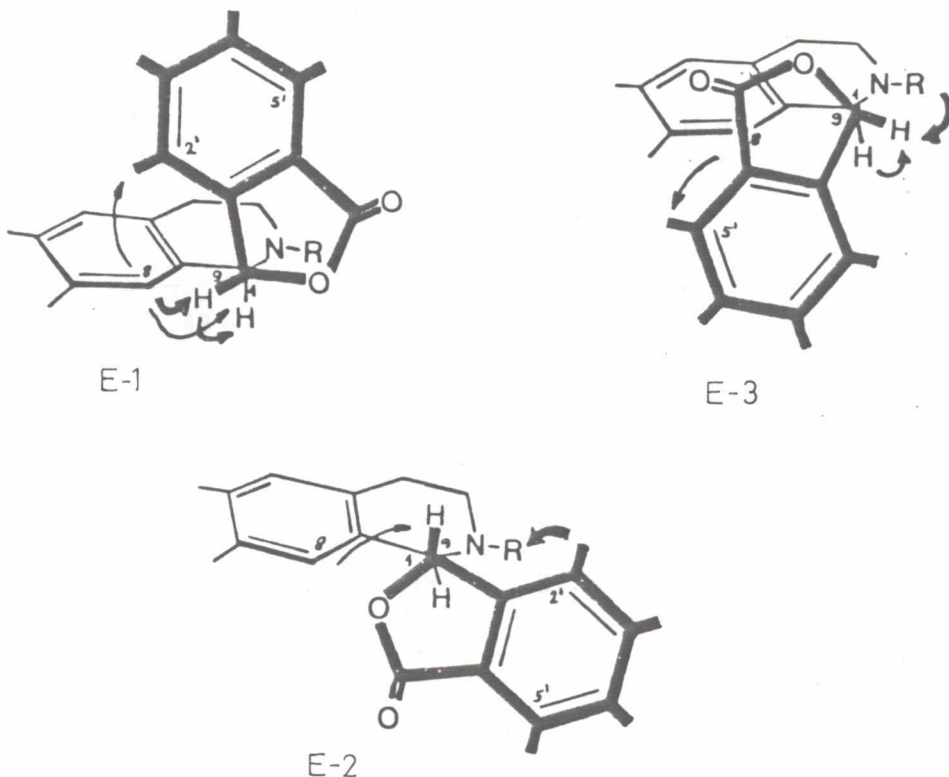
Mint ismeretes a ftalidizokinolin-alkaloidok két vicinális kiralitáscentrummal rendelkeznek, melyek relatív konfigurációja alapján az alkaloidokat két nagy csoportba - az *eritro* és a *treo* relatív konfigurációju sorozatokba rendszerezhetjük¹⁵³. Az alkaloidok metoxi-, hidroxil- vagy metiléndioxi-szubsztituensei mindig az A-gyűrű 6-os és 7-es, valamint a D-gyűrű 4' és 5' helyzetében találhatók. Kivételek a narkotin típusú alkaloidok, melyek egy további metoxil- vagy hidroxicsoporthoz tartalmazznak az A- gyűrű 8-as szénatomján.

Konformációs analízis vizsgálatainkat részben saját magunk által izolált alkaloidokon [α - és β -hidrasztin (123, 122), bikukullin (48), adlumidin (47)], részben szintézissel előállított vegyületeken végeztük*. Ez utóbbiak előállításánál az a cél vezetett első sorban, hogy a különböző helyzetű szubsztituenseknek a konformációra gyakorolt hatását tanulmányozzuk. Olyan vegyületeket állítottunk elő modellanyagként, melyek szubsztituenseiket a D-gyűrűn nem a 4', 5' helyzetben, hanem a 3', 4' helyzetben tartalmazzák, valamint olyan vegyületeket, melyek a nitrogénen metil-szubsztituenst nem tartalmazznak.

* A narkotin (257, 258) és N-nornarkotin (274, 275) sztereoizomereket Kerekes Péter docens (K.L.T.E) bocsátotta rendelkezésünkre.

Mind az *eritro* mind a *treo* relativ konfigurációjú ftalidizokinolin-vázak rendre három különböző nyitott állásu konformációt vehetnek fel. Ezek a ftalid résznek a C(9) — C(1) kötéstengely körül 120° -kal történő elfordulásában különböznek egymástól (lásd 21. és 22. ábrák).

21. ábra: *Eritro*-ftalidizokinolinok lehetséges konformációinak Newmann-projekciós ábrái.



A 21. és 22. ábrákból jól látható, hogy az n.O.e. differencia NMR spektroszkópia kiválóan alkalmas a ftalidizokinolin-vázak konformációs analizisére annak eldöntésére, hogy melyik konformer a termodinamikailag leginkább kedvezményezett az adott három közül. Amennyiben rádiófrekvenciás besugárzással telítjük a C(8)-proton abszorpciós jelét, úgy az E-1 konformer esetén erős kölcsönhatást kell észlelnünk a 9-es proton jelével, mivel ezek térben igen közel kerülnek egymáshoz.

7. táblázat: *Eritro*-ftalidizokinolinok n.O.e. differencia
NMR spektrumadatai

	Besugárzott proton (δ)	Észlelt proton	%	Besugárzott proton (δ)	Észlelt proton	%
<u>278</u>	H-9 (5,73)	H-1 H-8	7,3 20,8	H-8 (6,78)	H-9 H-1 H-2	39,6 8,3 4,1
<u>280</u>	H-9 (5,59)	H-1 H-8 H-2'	6,7 10,4 3,1	H-8 (6,41)	H-9 H-1	12,5 10,4
Bikukullin (<u>48</u>)	H-9 (5,56)	H-1 H-8 H-2'	10,9 25,0 2,0	H-8 (6,48)	H-9 H-1	12,5 13,3
β -Hidrasztin (<u>132</u>)	H-9 (5,48)	H-1 H-8 H-2'	11,6 31,3 6,3	H-8 (6,40)	H-9 H-1	23,0 14,2
α -Nornarkotin (<u>274</u>)	H-9 (5,91)	H-1 H-2' 8-OCH ₃	25,0 4,5 1,7	8-OCH ₃ (4,06) ³	H-9	4,0
α -Narkotin (<u>257</u>)	H-9 (5,59)	H-1 H-2' 8-OCH ₃	27,5 6,3 1,3	8-OCH ₃ (4,03) ³	H-9	4,2

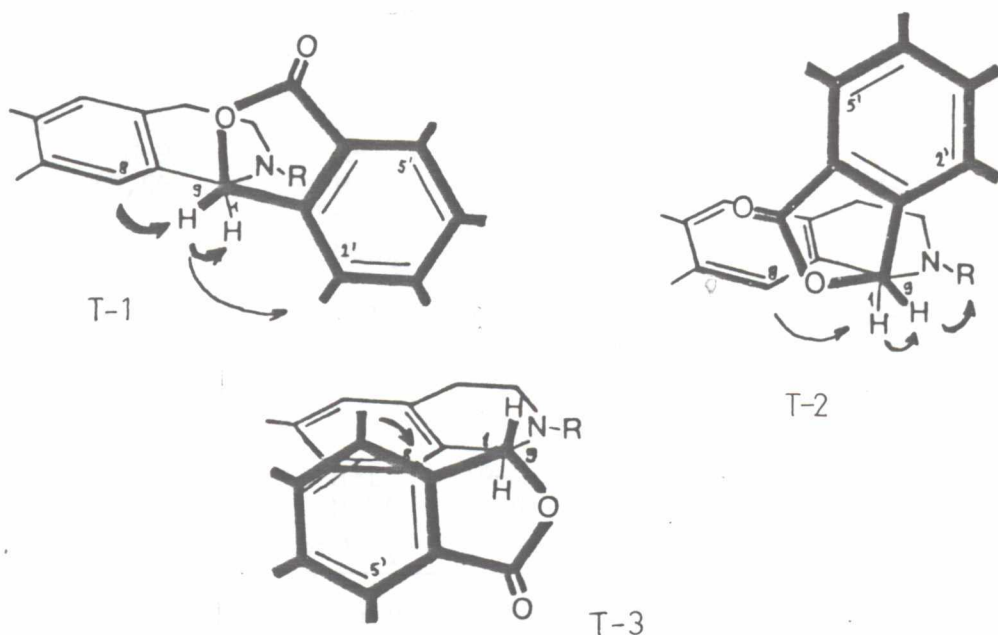
Várható kölcsönhatás a 8-as és 2' protonok között is, és ami a legfontosabb, ez nem fordulhat elő a másik két konformerben. E két utóbbi konformerben a 8-as és 9-es protonok közötti kölcsönhatás sem lehet akkora, mint az E-1 konformerben, ugyanakkor közöttük a 2' hidrogén és a nitrogénen helyetfoglaló szubsztituens közötti kölcsönhatás megléte vagy jelentkezésének hiánya alapján lehet különbséget tenni.

A 7. táblázatban bemutatott adatok alapján - elsősorban a 8-as szubsztituens és a 9-es proton közötti kölcsönhatások jelentkezését és azok intenzitását figyelembevéve - megállapítottuk, hogy az *eritro*-ftalidizokinolinok függetlenül szokásos szubsz-

tituenseik minőségétől, illetve elhelyezkedésétől, továbbá függetlenül attól, hogy a nitrogénen metilcsoport vagy hidrogén foglal helyet - szobahőmérsékleten döntően az E-1 konformációban léteznek.

A *treo*-ftalidizokinolinok esetében is három elvileg lehetséges nyitott konformáció képzelhető el (lásd 22. ábra). Közöttük is könnyen különbséget tehetünk az Overhauser hatáson alapuló NMR mérések segítségével.

22. ábra: *Treo*-ftalidizokinolinok lehetséges konformációinak Newman projekciós ábrái.



A T-1 konformerben várhatóan erős kölcsönhatás jelentkezik a 8-as és 9-es hidrogének között, míg ez a kölcsönhatás nem lehet domináló a T-3 és T-2 konformerekben. Ugyanakkor az utóbbiban a 9-es proton és a nitrogénen helyetfoglaló szubsztituens - hidrogén vagy metil - protonjai között várható kölcsönhatás, mely a T-1 és T-3 konformerekben nem lép fel. A T-3 konformerben pedig kölcsönhatásnak kell fellépnie a 2'-hidrogén és a C(8)-szubsztituens - hidrogén vagy metoxicsoport - között, ami nem lehetséges a másik két konformerben.

8. táblázat: *Treo*-ftalidizokinolinok n.O.e. differencia NMR spektrumadatai

	Besugárzott proton (δ)	Észlelt proton	%	Besugárzott proton (δ)	Észlelt proton	%
<u>279</u>	H-9 (5,64)	H-1 H-8 H-2'	5,4 10,7 4,5	H-8 (6,66)	H-9 H-1	14,3 6,3
<u>281</u>	H-9 (5,64)	H-1 H-2' NCH ₃	17,2 7,8 4,0	H-8 (6,67)	H-1	21,0
Adlumidin (<u>47</u>)	H-9 (5,63)	H-1 H-8 H-2' NCH ₃	10,9 11,3 4,2 2,1	H-8 (6,67)	H-9 H-1	8,3 15,1
α -Hidrasztin (<u>133</u>)	H-9 (5,55)	H-1 H-8 H-2' NCH ₃	7,9 6,3 2,5 1,0	H-8 (6,66)	H-9 H-1	3,8 8,4
β -Narkotin (<u>158</u>)	H-9 (5,52)	H-1 H-2' 8-OCH ₃	19,4 6,3 1,4	8-OCH ₃ (4,03) ³	H-9	3,6
β -Norharkotin (<u>275</u>)	H-9 (5,92)	H-1 H-2' 8-OCH ₃	19,0 4,5 2,7	8-OCH ₃ (4,04) ³	H-9	3,1

A *treo*-ftalidizokinolinok n.O.e. differencia NMR spektrumai* (lásd 8. táblázat) egyértelműen mutatták, hogy ellentétben az *eritro*-vegyületeknél tapasztaltakkal, a *treo*-sorozatban az N-metilcsoport jelenléte döntően befolyásolja a termodinamikailag leginkább kedvezményezett konformációt. A 8-as helyzetben szubsztituálatlan ftalidizokinolinok esetében, mikor a nitrogénen hidrogén van a T-1 konformer, N-metilcsoport jelenlétében pedig a T-2 konformer a kedvezményezett.

* A ftalidizokinolin-alkaloidok és származékaik n.O.e. differencia spektrumait Varadaraj Elango graduate student készítette el.

Ez utóbbi konformáció a C(8)-metoxicsoport és a ftalid-gyűrű sztérikus kompressziója következtében nem lehet energetikailag kedvezményezett a narkotin típusu vegyületek esetén. Valóban a *treo* β -narkotin n.O.e. differencia spektrumában nincs jele a 9-es hidrogén és az N-metilcsoport közötti kölcsönhatásnak, ugyanakkor jelentős a 8-as metoxicsoport protonjainak és a C(9)-hidrogénnek a kölcsönhatása, továbbá igen nagymértékű a H-1 besugárzásra mutatott 2'-proton intenzitásnövekedés, ami csak a T-1 konformerben képzelhető el.

Megjegyzendő, hogy mind az *eritro*-, mind a *treo*-narkotinok n.O.e. differencia NMR spektrumában a C(1)- és C(9)-hidrogének közötti kölcsönhatás lényegesen nagyobb (mintegy 19-27 %), mint a C(8)-as helyzetben szubsztituálatlan ftalidizokinolinok esetén (7-16 %). Ez azzal magyarázható, hogy a C(8)-metoxi-szubsztituens térigénye miatt a ftalid-gyűrű a narkotin típusu vegyületekben a C(9) - C(1) kötés körül az óramutató járásával ellentétes irányban elfordul, azaz a C(1)- és C(9)-hidrogének a térben egymáshoz közelítenek. Ez az elfordulás az E-1, illetve T-1 konformerekhez viszonyítva az α -, illetve β -narkotinok esetén mintegy 25-30 °-ra becsülhető.

Összefoglalva megállapítottuk, hogy az *eritro*-, illetve a *treo*-ftalidizokinolin N-meto-sók *syn* típusu β -eliminációs reakcióban sztereospecifikusan a megfelelő Z, illetve E-geometriai izomer szeko-ftalidizokinolin enol-laktonokhoz vezetnek. Vizsgáltuk az előállított enol-laktonok kémiai sajátosságait, termodinamikai stabilitásukat. Új típusu Hofmann elimináció felhasználásával elsőként előállítottuk az igen reakcióképes narcein enol-laktonokat, megvalósítottuk fotokémiai izomerizációjukat.

Javaslatot tettünk a ftalidizokinolin-alkaloidok természetben végbemenő katabolizmusára, melynek minden egyes átalakulási folyamatát biomimetikus uton, *in vitro* is véghezvittük. Valószínűsítettük a laktám típusu szeko-ftalidizokinolinok izolálási műtermék "artefact" jellegét.

Konformációs analízis-vizsgálataink eredményeként megállapíthattuk, hogy az *eritró*-ftalidizokinolinok tekintet nélkül a nitrogénen, illetve a C(8)-on helyetfoglaló szubsztituens minőségére, mind az E-1 konformációban a leginkább stabilisak. Ugyanakkor a *treo*-ftalidizokinolinok közül az N-nor-vegyületek és a C(8)-metoxi-szubsztituált származékok termodinamikailag leginkább kedvezményezett konformerje a T-1, míg a többi *treo*-ftalidizokinolin-alkaloid, illetve N-metil-származék kedvezményezett konformerje a T-2.

0

2.7. A *Berberis aristata* D.C. új alkaloidjai

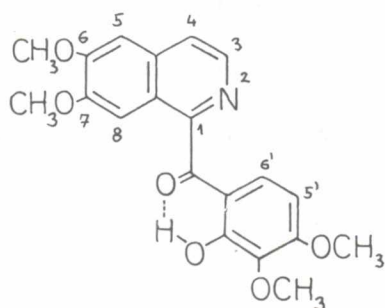
2.7.1. Egy új *pseudo*-1-benzilizokinolin alkaloid, a taxilamin szerkezetigazolása és biogenezise¹⁶¹

Pakisztáni kutatók* szerkezetfelderítés céljából laboratóriumunkba küldtek két ismeretlen alkaloidot mintegy 3,3 mg mennyiségben. A *Berberis aristata* D.C.-ből izolált ismeretlen anyagok szerkezetét csak kombinált spektroszkópai vizsgálatok segítségével remélhettük meghatározni, mivel kémiai átalakításokra, származékok elkészítésére a minták rendkívül csekély mennyisége nem adott lehetőséget.

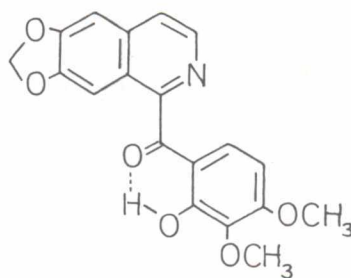
* Izolálási munkájukért köszönet illeti Akber Ali Ansari és Atta-ur-Rahman pakisztáni kutatókat.

Az egyik anyag tömegspektruma $m/e = 369$ -es ($C_{20}H_{19}O_6N$) molekula iont, és az l-benzilizokinolin-alkaloidokra jellemző fragmentációt mutatott. A vegyület metanolban felvett UV szinképe jelentős mértékben eltér a bázis jelenlétében mért spektrumától, jelezve legalább egy fenolos hidroxil jelenlétét a molekulában [λ_{\max} (MeOH) 238,299 és 330sh nm (log ϵ 4,48, 4,02 és 3,85); λ_{\max} (MeOH + OH^{\ominus}) 237, 292, 328sh és 380nm (log ϵ 4,53, 3,97, 3,80 és 3,77)]. Az általunk taxilaminnak nevezett alkaloid 360 MHz-es FT NMR spektruma igen informatív volt, és segítségével a vegyület 282 képlettel megadott szerkezetét igazolni tudtuk. A vegyület négy metoxicsoportja δ 3,92, 396, 3,97 és 4,06 ppm értékeknél abszorbeál.

Az A-gyűrű C(5)- és C(8)-as protonjai δ 7,15-nél, ill. δ 7,40-nél találhatók. A spektrumban továbbá két - AB rendszerre jellemző - kettős dublett jelentkezik δ 8,46 és 7,66-nál ($J_{vic} = 5,5\text{Hz}$), illetve δ 6,44 és 7,28-nál ($J_{vic} = 9,1\text{Hz}$), melyek rendre a C(3)-, C(4)-, illetve C(5')-, C(6')-hidrogénekhez rendelhetők. A taxilamin (282) ismerttetett spektroszkópiai adatai nagymértékű hasonlóságot mutattak az irodalomban 1980-ban leírt *pseudo*-l-benzilizokinolin-alkaloid, a rugozinon (283) megfelelő jellemzőivel¹⁶².



282
taxilamin



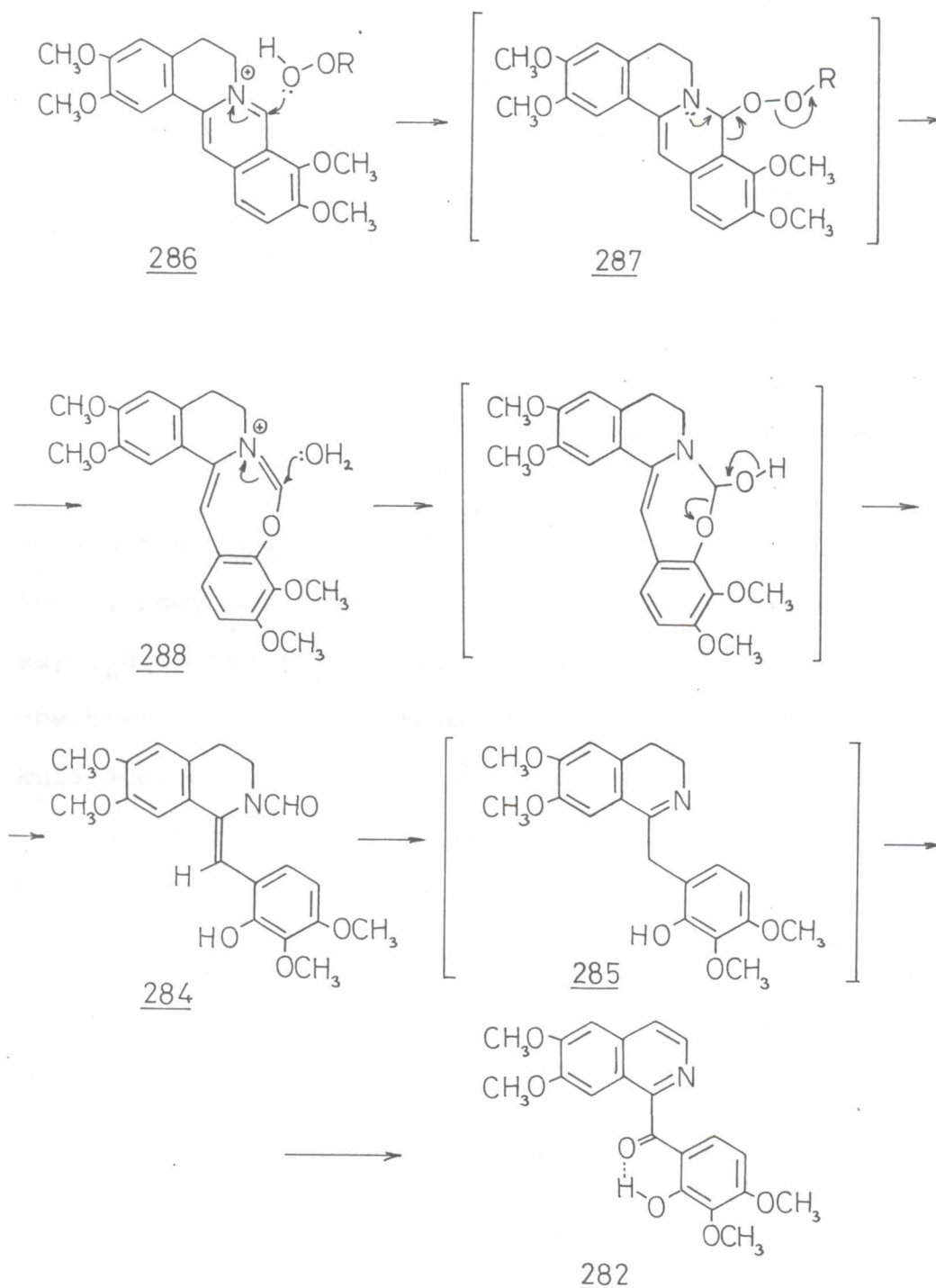
283
rugozinon

A *pseudo*-1-benzilizokinolin-alkaloidok közös jellemzője, hogy C-gyűrűjükön három oxigéntartalmu szubsztituens foglal helyet, szemben az általánosan ismert C-gyűrűjükön egy vagy két oxigéntartalmu csoportot tartalmazó 1-benzilizokinolinokkal.

A taxilaminnal (282) együtt is csak négy alkaloidból álló alosztály első képviselőjét a polikarpint (284) CAVÉ és munkatársai izolálták 1977-ben¹⁶³. Véleményük szerint a polikarpin (284) a növényben a 285 1-benzilizokinolinból képződik formaldehid hatására. A javasolt biogenezis ellen több kifogást lehet emelni; legfontosabb, hogy a feltételezett átalakulás csak hangyasavval mehet végbe, formaldehiddel nem.

Feltételezésünk szerint a *pseudo*-1-benzilizokinolin-alkaloidok nem az egyszerű 1-benzilizokinolinok hidroxilálódásával képződnek a természetben, hanem protoberberinek Baeyer-Villiger típusu oxidációjával, és a bioszintézis ezen lépésében épül ki a C-gyűrű harmadik oxigéntartalmu szubsztituense. Így a polikarpin (284), illetve a taxilamin (282) biogenezise egyaránt a palmitinból (286) vezethető le. A 286 protoberberin iminium C=N kötésének hidroperoxiddal történő nukleofil támadása 287 intermedier átrendeződésével 288 terméket eredményezi, melynek hidrolizise a polikarpint (284) adja. Ez utóbbi hidrolitikus N-deformilezése és oxidációja a taxilaminhoz (282) vezet (lásd 23. ábra).

23. ábra: A polikarpin és a taxilamin javasolt biogenezeise
palmitinból



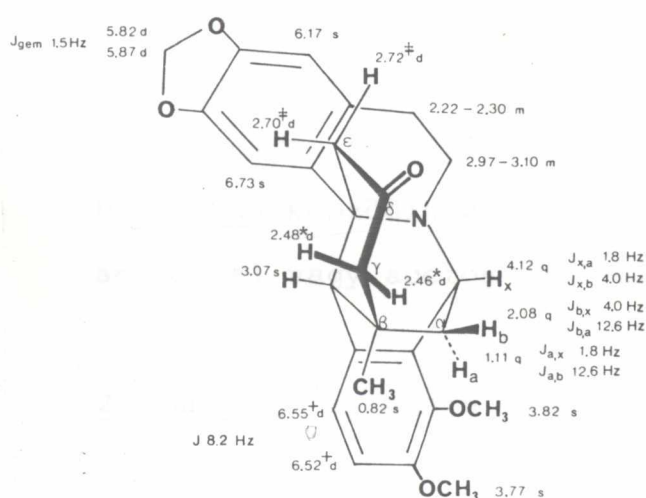
A *pszeudo*-1-benzilizokinolinok javasolt biogenezisét nagymértékben valószínűsíti a **286** \longrightarrow **284** átalakulás sikeres *in vivo* megvalósítása¹⁶⁴.

2.7.2. Egy különös protoberberin-alkaloid, a karachin szerkezetigazolása és biogenezise¹⁶⁵

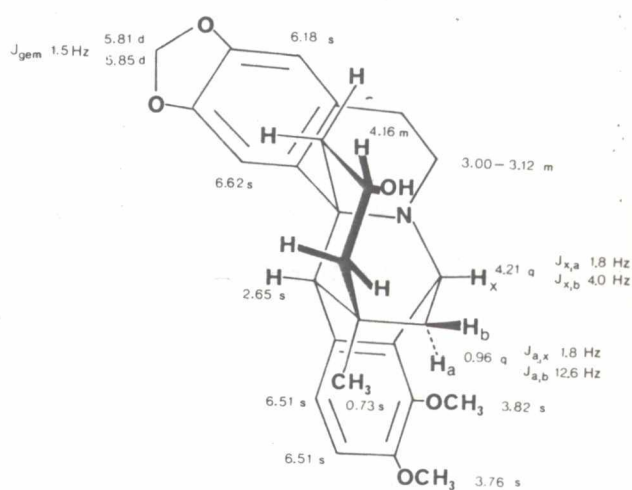
A *Berberis aristata* D.C. másik új alkaloidjának szerkezetfelderítése igen nehéz feladatnak bizonyult. Az általunk karachinnak nevezett racem alkaloid UV spektruma [λ_{\max} (EtOH) 226sh, 285 nm ($\log \epsilon$ 3,90, 3,62)] arra engedett következtetni, hogy a vegyület tetrahidro-protoberberin-vázzal rendelkezik. A tömegspektrum tanúsága szerint a molekula-ion 433, a bázis-csucs 336 m/e egység. A pontos tömegmérés szerint az alkaloidot a $C_{26}H_{27}O_5N$ összegképlet jellemzi. A bázis-csucs a berberin (204) molekula ionjával egyezik meg, ami azt jelenti, hogy a szóbanforgó alkaloid 97 tömegegységgel, azaz egy C_6H_9O összetételű szerkezeti elemmel tér el a tetrahidro-berberintől. Ez a 97 tömegegység leszármaztatható két molekula acetontól egy mól-vizvesztéssel.

Az anyag 360 MHz-en mért FT NMR spektruma egy igen komplex jelfelhasadású szinképet mutatott. A karachin képlete mellé írt kémiai eltolódás értékek és csatolási állandók végülis a 290 szerkezet helytállóságát bizonyították. Igen informatív volt számunkra az az egy proton intenzitású kvartett $\delta 1,11$ -nél ($J_{a,x} = 1,8\text{Hz}$, $J_{a,b} = 12,6\text{Hz}$), mely H_a jelének asszignálható, továbbá a vele geminális H_b abszorpciós jele $\delta 2,08$ -nál ($J_{b,x} = 4\text{Hz}$, $J_{b,a} = 12,6\text{Hz}$). Hasonlóképpen csak a felírt 290 szerkezettel értelmezhető a rendkívül kis térerőnél $\delta 0,82$ -nél jelentkező metil-szingulett, melynek kémiai eltolódása a szóbanforgó metilcsoportnak az aromás D-gyűrű "deshielding" zónájában való elhelyezkedé-

sét bizonyítja. Két-két proton intenzitású kettőzött dublett δ 2,46 és 2,48 ($J_{\text{gem}}=14\text{Hz}$), illetve δ 2,70 és 2,72 ($J_{\text{gem}} = 14.3\text{Hz}$) értékek a kizárólag egymással csatolt ϵ és γ metilén protonokhoz rendelhetők. A δ 4,12-nél jelentkező egy proton intenzitású kvartett, illetve δ 3,07-es szingulett a C(8)- illetve C(13)-hidrogének abszorpcióiként asszignálhatók.



290 karachin



291

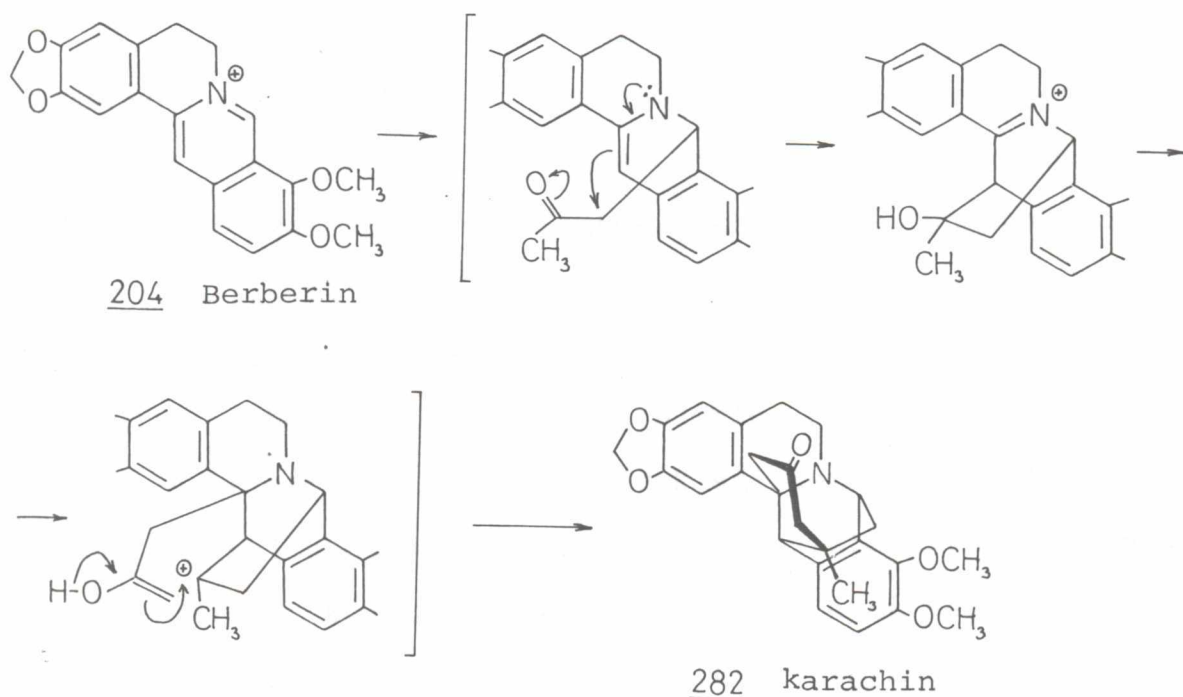
A 290 szerkezet további alátámasztására, valamint az A- és D-gyűrűk szubsztitúciójára vonatkozóan a továbbiakban n.O.e. differencia NMR méréseket végeztünk. A δ 6,73-nál jelentkező C(1)-proton besugárzása egyrészt a δ 2,70, illetve δ 2,72-es kettőzött dublett jelnek 2,8 %-os növekményét idézte elő, másrészt a C(13)-hidrogén abszorpciója δ 3,07-nél növekedett 5,6 %-kal. A δ 3,77-nél abszorbeáló metoxi-protonok besugárzására a D-gyűrű 11-es és 12-es hidrogénjeinek kettőzött dublettje mutat 11,6 %-os intenzitásnövekedést.

Ugyanakkor az A-gyűrű C(1)-es vagy C(4)-es protonjainak besugárzása nem okozott változást a metoxi-szingulettek intenzitásában. Ez utóbbi két adat alapján megállapíthattuk, hogy a karachin (290) metiléndioxi-csoportját az A-gyűrűn, metoxi-szubsztituenseit pedig a D-gyűrű 9-es és 10-es helyzetében tartalmazza.

A karachin (290) szerkezetigazolását minden tekintetben alátámasztotta a belőle nátrium-bór-hidrides redukcióval nyert dihidro-karachin (291) UV, IR, MS és ^1H NMR spektruma.

A karachin (290) a természetben valószínűleg berberinből (204) képződik a 23. ábrán javasolt uton két molekula acetonnal vagy aceton-ekvivalenssel történő kondenzációval.

23. ábra: A karachin javasolt biogenezise



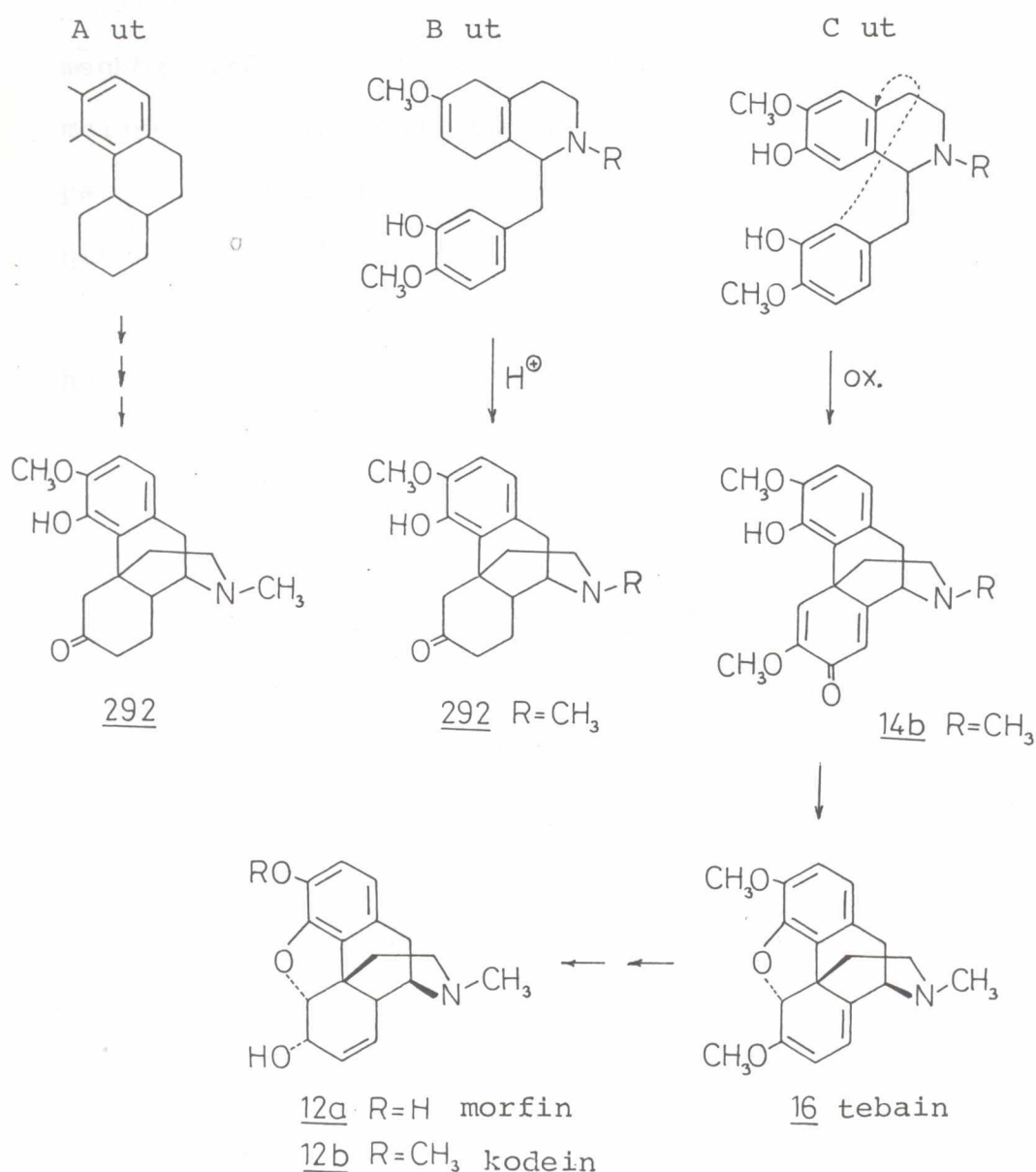
Az utolsó eldöntendő kérdés a karachinnal (282) kapcsolatban az volt, hogy a vegyület ténylegesen természetes anyag, vagy izolálási műtermék. Kérésünkre pakisztáni szerzőtársaink újra elvégezték az egész izolálási műveletet analitikailag ellenőrzött acetonmentes oldószerekkel. Munkájuk eredményeként újra sikerült elkülöníteniük a karachint. Ezen eredmény, valamint az a tény, hogy hasonló jellegű kondenzációval létrejött alkaloid-aceton racém adduktok bizonyítottan természetes anyagként ismeretesek - pl. a benzofenanti-ridin alkaloidok körében¹⁶⁶ - a karachin (290) tényleges alkaloid jellegét támasztják alá.

2.8. Morfinándienon-vázás alkaloidok szintézise

A mák (*Papaver somniferum*) gubójából nyert ópium fájdalomcsillapító hatását már évszázadokkal ezelőtt felismerték. A nyers kivonat tényleges hatóanyaga, a morfin (12a) a mai napig is a leggyakrabban alkalmazott fájdalomcsillapító, rákos megbetegedések végső stádiumában történő adagolása szintén közismert. A kiváló köhögéscsillapító hatásu kodein (12b) több gyógyszerkompozíció fontos alkotóeleme. Ujabban számos félszintetikus tebain származék (Naloxon, Naltrexon, Nalbufin) analgetikus és narkómia ellenes felhasználása is előtérbe került. Érthető tehát, hogy a jelenleg kizárólag extrakciós uton nyert morfinvázás alkaloidok szintetikus előállítása iránt megkülönböztetett érdeklődés tapasztalható, mely nem kismértékben köszönhető annak is, hogy ezen termékek totál-szintézissel történő ipari előállítása nagymértékben megkönnyítené az ópium alapú kábítószerek illegális forgalmazása ellen folytatott világméretű küzdelmet.

A morfinváz szintetikus felépítésére ezideig három, módszertani szempontból eltérő stratégiáról számoltak be az irodalomban (lásd 24. ábra). A legkorábban kidolgozott és főleg elvi jelentőségű szintézisekben^{167,168} sok lépésből álló uton megfelelően helyettesített fenantrén-származékot állítottak elő, majd a célként kitűzött dihidrotebainont (292) az "etánamin-hid" utólagos kiépítésével kapták meg (A ut).

24. ábra: A morfinváz felépítésének eddig követett stratégiái



Jóval kevesebb lépésben valósítják meg a gyűrűrendszer kialakítását azon eljárások, melyek során Birch-redukcióval nyert hexa-, illetve oktahidro-1-benzilizokinolinok savkatalizált ciklizációjával¹⁶⁹⁻¹⁷⁴ jutnak el a dihidro-
tebainonhoz (292) (B ut). Ez utóbbi kodeinné (12b) és morfinná (12a) való továbbalakítását szintén megoldották^{167,173}.

A harmadik megközelítés kulcslépése a 7-es és 3' helyzetben szabad fenol funkciót tartalmazó retikulin-származékok fenolos oxidatív ciklizációjá^{68c} morfinándienon struktúrával rendelkező szalutaridin származékká (C ut). Ez utóbbi megközelítés a morfin biomimetikus szintézisének kulcslépése, melynek *in vitro* tallium-trisz-trifluoracetáttal történő preparatív szempontból is értékes megvalósítása SCHWARTZ és MAMI nevéhez fűződik¹³⁰.

A fenti irodalmi adatok birtokában, és azzal az ipari háttérrel, melyet számunkra a CHINOIN Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára nyújtani tudott, elsődlegesen a tebaint (16) célzó totálszintézisünket a biomimetikus uton (C ut) kívántuk megvalósítani. Választásunkat egyrészt az a tény indokolta, hogy a fenolos oxidatív ciklizáció kiindulási anyagát képező N-norretikulin (3a) és származékai a papaverin szerkezetéhez igen közel állnak, így remény volt arra, hogy a 7,3'-difenol funkcióval rendelkező kiindulási anyagaink a nagyipari papaverin-gyártás valamely intermediérének felhasználásával, azaz hazai nyersanyagbázisból előállíthatók. Indokoltnak látszott

másrészről ez a választás azért is, mert a fenolos kapcsolással nyert szalutaridin (14b) továbbalakítását tebainon (16) keresztül kodeinné (12b) és morfinná (12a) széleskörűen tanulmányozták, és az egyes szabadalmi eljárásokkal is védett lépéseket jó termeléssel megoldották. Annak reményében, hogy biomimetikus totálszintézisünk a későbbiek során egy esetleges ipari eljárás alapját képezheti, figyelmünket két fő feladatra koncentráltuk*.

1./ Eljárást kellett kidolgoznunk megfelelően helyettesített N-norretikulin-származékok előállítására valamely papaverin-intermedierből kiindulva.

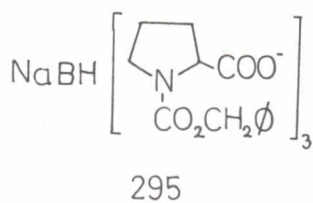
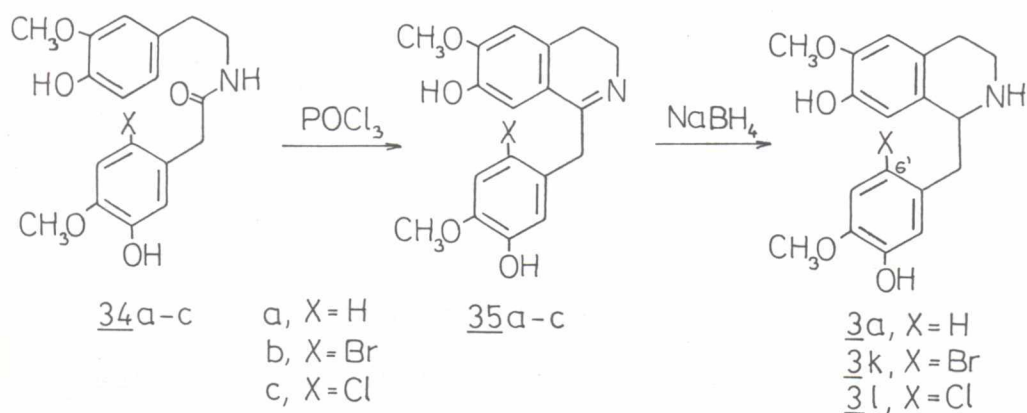
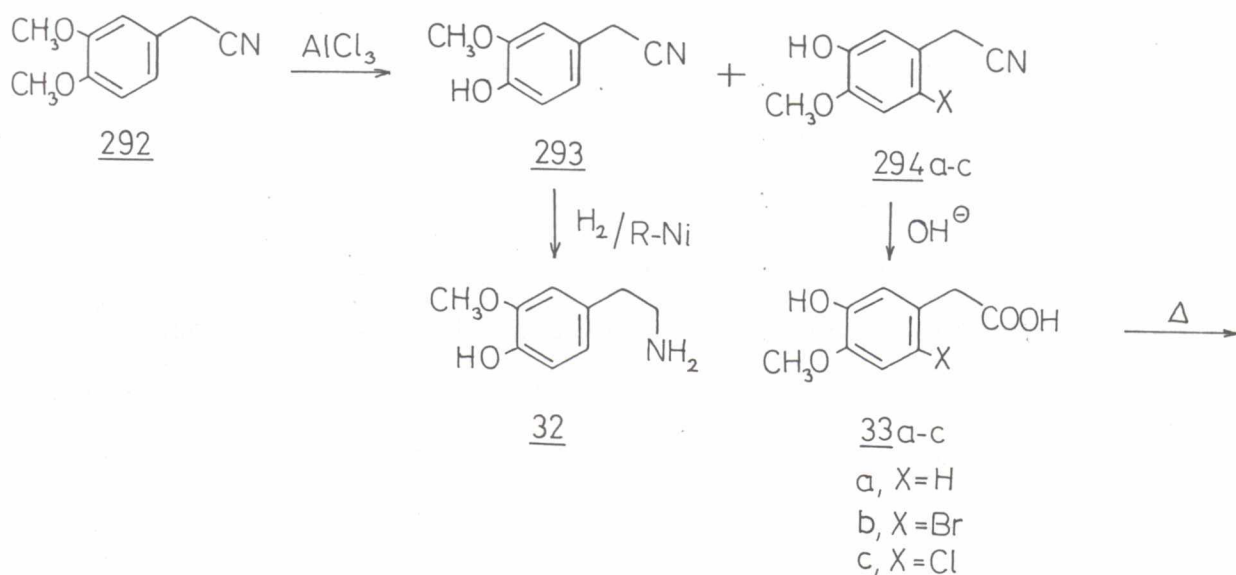
2./ Szisztematikus és széleskörű vizsgálatokat végeztünk az N-norretikulin-származékok fenolos oxidatív kapcsolására.

2.8.1. N-Norretikulin előállítása homoveratronitrilből^{175,176}.

1,2,3,4-Tetrahidro-1-benzilizokinolinok előállítása egyszerűen megoldható megfelelően szubsztituált fenil-etil-aminból és fenil-ecetsav-származékból képzett savamid Bischler-Napieralski ciklizációjával és azt követő redukcióval /lásd irodalmi rész/. Ezen az elven alapuló N-norretikulin (3a) szintézisünket a nagyipari termékként rendelkezésünkre álló homoveratronitrilből kívántuk megoldani. Lewis-savak - legelőnyösebben vízmentes alumínium(III)-klorid, bór(III)-bromid -

* A kutatási program résztvevői dr.Beke Dénesné, dr.Dörnyei Gábor tudományos főmunkatársak és Péchy Péter tudományos munkatárs voltak.

alkalmazásával sikerült megvalósítani a homoveratronitril (292) mono-demetilezését. A kapott izomerkeverék (293,294a) elválasztására két fizikai és egy kémiai módszert dolgoztunk ki. Az előbbiek, a frakcionált vákuumdesztilláció, illetve a frakcionált kristályosítás segítségével az alapanyaggyártás igényeit is kielégítő 293 és 294a izomer nitrilek előállítása vált lehetségessé.



A kémiai módszer lényege, hogy a kb. 1:1 arányu nyers izomerkeveréket 0,5 ekvivalens halogénnel (elemi bróm vagy klór) reagáltatjuk -25°C -on. Minthogy a szabad fenolhoz képest *para*-helyzetű szénatom jelentősen reaktívabb lágy nukleofillel szemben mint az *orto*, az adott körülmények között a 294a izomer szelektíven átalakul 294b, illetve 294c-vé, és a változatlanul maradó 293 nitril mellől kristályosítással elválasztható. A módszer előnye, hogy az N-norretikulon (3a) kívül a 6' helyzetben halogén szubsztituenst tartalmazó analóg származékok (3k, 3l) is könnyen előállíthatók. A szintézis további lépéseiben a 293 nitrilt ammóniás alkoholban Raney-nikkel jelenlétében 32 aminná redukáljuk, a 294 nitrileket pedig vizes lugban 33 karbonsavakká hidrolizáljuk. A 293 és 294 építőelemekből hevítéssel a 34a-c savamidokhoz juthatunk, melyek Bischler-Napieralski gyűrűzárása és azt követő nátrium-bór-hidrides redukciója jó termeléssel N-norretikulint (3a) eredményez. Hasonló reakciólépésekkel előállítottuk a 6'-bróm, illetve 6'-klór-N-norretikulint (3k, 3l) is.

A prokirális 35a iminiumvegyület redukcióját a 295 típusu királis bór-hidriddel¹⁷⁷ végezve megvalósítottuk a (+)- és a (-)-N-norretikulin (3a) enantioszelektív szintézisét is. Amennyiben a redukálószer királis ligandumként L-(-)-N-benziloxikarbonil-prolint tartalmaz, a reakció eredményeként S-(-)-N-norretikulinhoz /(-)-3a/ jutottunk. A természetes morfinhoz vezető R-(+)-N-norretikulint /(+)-3a/ D-(+)-N-benziloxikarbonil-prolin tartalmu 295 típusu redukálószer felhasználásával állítottuk elő. Az optikai tisztaság mindkét

esetben 80 % volt.

Egy másik eljárást is kidolgoztunk N-norretikulin (3a) előállítására a papaverin szintézis legfejlettebb intermedierjét, a 3,4-dihidro-papaverint használva fel kiindulási anyagként. A szintézis kulcslépését a 7-es és 3' számú szénatomon elhelyezkedő metoxicsoportok regioszelektív éterhasítása jelentette, mely reakciót a 3,4-dihidro-papaverin metilén hidján kialakított elektronvonzó oxocsoporttal segítettük elő¹⁷⁸.

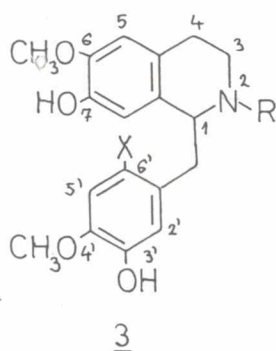
2.8.2. N-Acil-norretikulin-származékok szintézise és spektroszkópai vizsgálata^{176,179}

A biomimetikus morfin-szintézis kulcslépése az N-norretikulin megfelelő származékának regioszelektív (*para-orto'*) fenolos oxidatív kapcsolása. A gyűrűzárás elvileg négy különböző termékhez vezethet; egyrészt a kívánt morfinándienonvázis szalutaridint (14), illetve a nemkívánatos módon szubsztituált izomer izosalutaridin-származékot (166) (*para-para'* kapcsolás), másrészt aporfinvázis izoboldin (164) (*orto-para'*) és korituberin (165) (*orto-orto'*) származékot eredményezheti (lásd 6. ábra a 42. oldalon).

Korábban már történtek kísérletek a lehetséges kapcsolási reakciók számának csökkentésére, melyet az 1-benzilizokinoлин gyűrűrendszer 6' helyzetének halogénnel történő átmeneti megvédésével kívántak megvalósítani. JACKSON¹⁸⁰, majd később KAMETANI¹⁸¹ kísérletei azonban azt mutatták, hogy a 6' helyzetbe bevitt bróm-szubsztituens az oxidatív gyűrűzárási reakcióban nem fejt ki védőcsoport hatást, sőt a kapcsolás éppen a szöbänforgó 6' és 8-as szénatomok között jön létre aporfinvázis termékeket eredményezve.

Ezen irodalmi adatok, valamint SCHWARTZ és MAMI¹³⁰ különböző N-acil-norretikulin-származékok regioszelektív oxidatív gyűrűzárására közölt eredményei indítottak el bennünket a szóbanforgó ciklizációs reakciót befolyásoló tényezők beható vizsgálatára. Tanulmányozni kívántuk a szubsztrát molekula szerkezetének, illetve térszerkezetének, az oxidálószer jellegének és mennyiségének, valamint az egyéb reakciókörülmények (oldószer, hőmérséklet) hatását a kapcsolási reakció regioszelektivitására.

Kiindulási anyagként nagyszámu nitrogénen és 6' helyzetben védőcsoportot tartalmazó N-norretikulin-származékot állítottunk elő.



	R	X
<u>3a</u>	H	H
<u>3b</u>	CH ₃	H
<u>3c</u>	CHO	H
<u>3d</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	H
<u>3e</u>	CO ₂ C(CH ₃) ₃	H
<u>3f</u>	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	H
<u>3g</u>	CHO	Br
<u>3h</u>	CHO	Cl
<u>3i</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	Br
<u>3j</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	Cl
<u>3k</u>	H	Br
<u>3l</u>	H	Cl

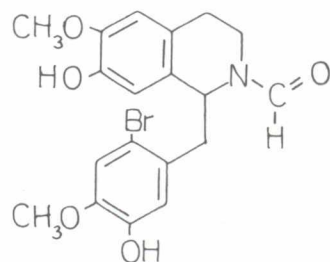
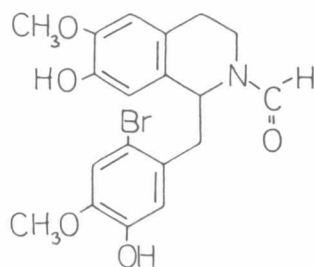
Az N-etoxikarbonil- és N-2,2,2-triklór-etoxikarbonil-norretikulin-származékokat (3d, 3f) az N-norretikulin (3a) megfelelő klórhangyasav-észterrel történő acilezésével, az N-terc.-butoxikarbonil-norretikulint (3e) pedig di-terc.butyl-dikarbonát alkalmazásával állítottuk elő. Az N-norretikulin (3a) formilezését vizmentes klorállal trietilamin jelenlétében vé-

geztük el. A halogén védőcsoport kialakítását a gyűrűrend-szer 6' helyzetében pedig a nitrogénen már acilezett N-nor-retikulin-származékok elemi brómmal, vagy klórral történő halogénezésével valósítottuk meg.

A 6'-halogén-N-formil-norretikulin-származékok (3g és 3h) esetében sikerült a vegyületek két stabilis rotamer for-máját kristályos alakban elkülönítenünk, melyek az N-formil csoport relativ térhelyzetében különböznek egymástól. Felvet-tük külön-külön a két rotamer forma ^1H NMR spektrumát, és a CHO, C(5')-H, C(1)-H protonok kémiai eltolódás értékei alap-ján megállapítottuk az egyes rotamer formák térszerkezetét (lásd 9. táblázat). Hőmérsékletfüggő ^1H NMR mérésekkel meg-határoztuk az amid C-N kötés körüli rotáció aktiválási sza-badentalpia értékét, mely 94 kJ/mol (22,5 kcal/mol) érték-nek adódott.

9. táblázat: 6'-Bróm-N-formil-norretikulin 3g jellemző ^1H NMR adatai DMSO- d_6 -ban

	<i>cisz</i> - <u>3g</u> *	<i>transz</i> - <u>3g</u>
CHO	8,01 s	7,48 s
C(5')-H	6,97 s	7,01 s
C(1)-H	5,35-5,52	4,59-4,78



* Megállapodás szerint *cisz*-3g rotamernek azt a konformert tekintjük, melyben a C(1)-N(2) kötés és a formil C=O egy-máshoz viszonyítva *ciszoid* konformációban vannak.

Az amid-rotamerek térszerkezetére vonatkozó állításaink helyességét később röntgendiffrakciós vizsgálatokkal igazolták¹³².

A különböző N-acil-norretikulinok (3c, 3d és 3e) ¹³C NMR spektrumait összehasonlítva megállapítottuk, hogy a 4-es helyzetű szénatom abszorpciója növekvő, az α-szénatom kémiai eltolódása pedig csökkenő ppm értékek irányába változik a nitrogénen helyetfoglaló szubsztituens térkitöltésének növelésével (lásd 10. táblázat). Ez a korreláció minden bizonnyal a molekula konformációs változásával függ össze.

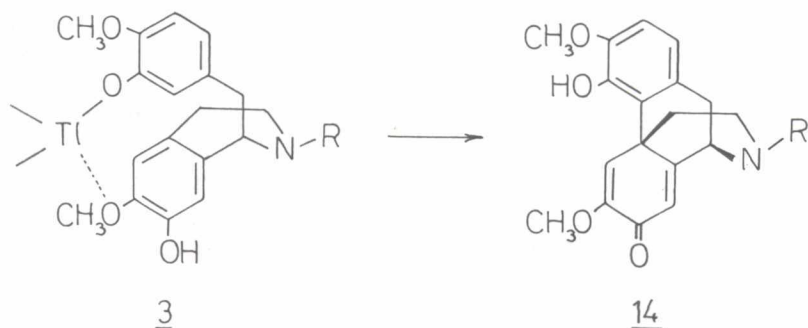
10. táblázat: N-Acil-norretikulinok főbb ¹³C NMR adatai

Vegyület	Hőm. C°	Kémiai eltolódás (δ)					
		C(4)		C(1)		C (α)	
<u>3c</u> *	25	27,47	28,99	58,54	51,70	42,31	40,61
<u>3c</u> *	65	26,47	29,06	56,09	51,95	42,61	41,14
<u>3d</u>	25	27,89		55,76		42,08	
<u>3d</u>	65	27,95		55,90		42,17	
<u>3e</u>	25	28,01		55,77		41,99	
<u>3e</u>	65	28,03		55,80		42,15	

* A stabilis formil-rotamerek fellépése miatt a vegyület ¹³C NMR spektrumában minden jel kettőzötten jelentkezik.

2.8.3. N-Acil-norretikulin-származékok oxidációja ólom(IV)-
-acetáttal. A (+)-szalutaridin totálszintézise^{183,184}

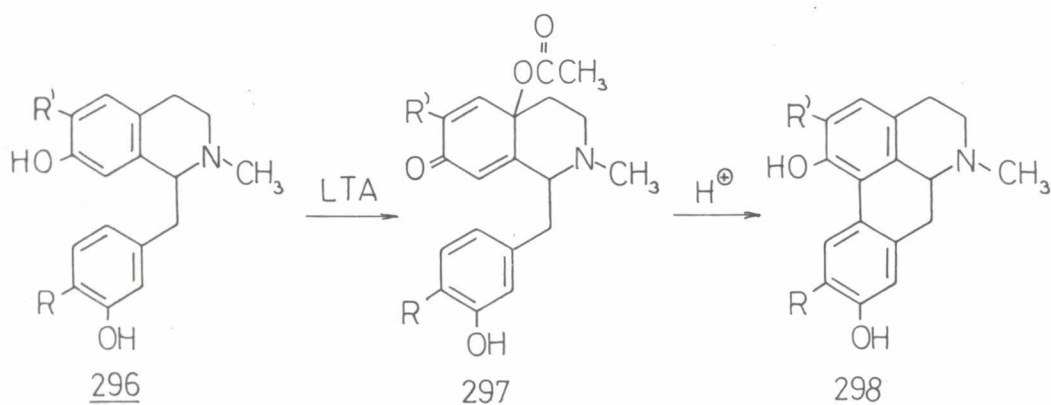
A morfin biomimetikus totálszintézisének kulcslépését - különböző N-acyl-norretikulin-származékok regioszelektív *para-orto'* oxidatív kapcsolását - elsőként SCHWARTZ és MAMI valósította meg¹³⁰ preparatív szempontból is értékelhető mintegy 11-23 %-os termeléssel tallium-trisz-trifluoracetát oxidálószer alkalmazásával. A szerzők szerint a tallium(III)-sónak kettős szerepe van a folyamatban; először komplexet képez az N-acyl-norretikulinnal, melynek eredményeként a molekula a 4-hidroxi-morfinándienon képzéshez kedvező konformációba kerül, majd a második lépésben történik meg az oxidatív kapcsolat.



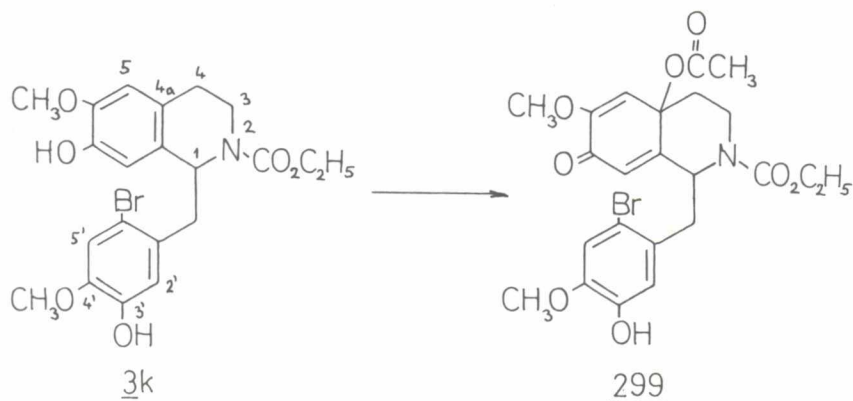
A tallium-trisz-trifluoracetát részben magas ára, részben mérgező hatása miatt ipari célokra alkalmatlan. Ezért más, elsősorban olcsóbb oxidálószerrel kerestünk a kívánt ciklizáció megvalósítására.

1-Benzilizokinolinok fenolos oxidációjára, majd azt követő vázátalakítási reakciókra UMEZAWA és munkatársai¹⁸⁵ dolgoztak ki egy kétlépéses eljárást. Különböző 7-es helyzetben hidroxycsoportot tartalmazó 1,2,3,4-tetrahidro-1-benzilizokinoli-

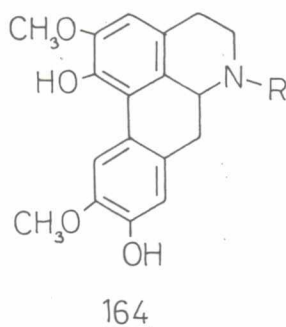
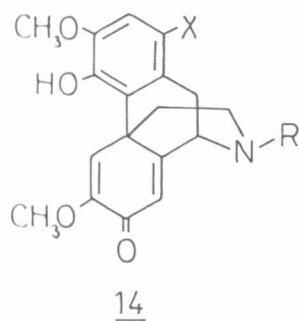
nokat (296) jégecetes közegben ólom(IV)-acetáttal a megfelelő p-kinol-acetáttá (297) oxidálták, majd kipreparálás nélkül a terméket trifluorecetsavas kezelésnek vetették alá, melynek eredményeként aporfinvázas vegyületekhez (298) jutottak. Az igen széleskörűen tanulmányozott reakcióban szalutaridin típusu morfinándienonok képződését - *para-orto'* kapcsolást - nem észlelték.



Hasonló uton mi is megkíséreltük a 6'-bróm-N-etoxi-karbonil-norretikulin (3i) ólom(IV)-acetátos oxidációját, majd a kipreparált 299 kinol-acetátot diklórmétános oldatban -40 °C-on trifluorecetsavval kezeltük. A reakcióelegyből kb. 1 %-nyi mennyiségben izoláltuk a kívánt 1-bróm-N-etoxikarbonil-norszalutaridint (14i) mintegy 6 % N-etoxi-karbonil-norizoboldin (164d) és jelentős mennyiségű (~ 40 %)



kiindulási anyag mellől. A nyert 14i norszalutaridin-származék UV, IR, MS és ^1H NMR spektruma teljes mértékben igazolta a vegyület szerkezetét. Elsőként sikerült tehát p-kinol-acetát típusu vegyületet (299) 4-hidroxi-morfinándienonná alakítanunk, vagyis *para-orto*' ciklizációt ólom(IV)-acetát alkalmazásával megvalósítanunk.



	R	X
<u>14a</u>	H	H
<u>14b</u>	CH ₃	H
<u>14c</u>	CHO	H
<u>14d</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	H
<u>14e</u>	CO ₂ C(CH ₃) ₃	H
<u>14f</u>	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	H
<u>14g</u>	CHO	Br
<u>14h</u>	CHO	Cl
<u>14i</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	Br
<u>14j</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	Cl

	R
<u>164a</u>	H
<u>164b</u>	CH ₃
<u>164c</u>	CHO
<u>164d</u>	CO ₂ C ₂ H ₅
<u>164e</u>	CO ₂ C(CH ₃) ₃
<u>164f</u>	CO ₂ CH ₂ CCl ₃

A továbbiakban megkíséreltük a 3c-j N-acil-norretikulonok fenolos oxidációját vízmentes diklórmétánban ólom(IV)-acetáttal triklórecetsav jelenlétében. Megállapítottuk, hogy a kívánt irányú ciklizáció szelektivitása nagymértékben megnőtt,

és a kiindulási anyagtól, valamint a reakciókörülményektől függően (lásd 11. táblázat), mintegy 28-51 %-os termeléssel* jutottunk a különböző N-acil-norszalutaridin-származékokhoz (14c-j). A reakció körülményeinek optimalizálása során azt tapasztaltuk, hogy a reakcióban átalakult kiindulási N-norretikulin-származékokra számított legmagasabb termelési értékeket akkor kapjuk, ha az oxidációt halogénezett oldószerekben, 10^{-3} mól koncentrációban, -30°C hőmérsékleten, 0,5 ekvivalens ólom(IV)-acetáttal, 3 mól triklórecetsav jelenlétében végezzük. A hőfok emelése, vagy az oxidálószer mennyiségének növelése egyaránt az N-norszalutaridin-származék nem kívánt további oxidációjához vezet.

11. táblázat: N-Acil-norretikulin-származékok fenolos oxidatív gyűrűzárása ólom(IV)-acetáttal

Szubsztrát R	X	Oxidálószer 0,5 mól ekv.	Adalék	Termék	Termelés ⁺ %
<u>3c</u> CHO	H	LTA	TCl A	<u>14c</u>	27,8
<u>3d</u> $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	LTA	TCl A	<u>14d</u>	32,9
<u>3e</u> $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	LTA	TCl A	<u>14e</u>	45,6
<u>3f</u> $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$	H	LTA	TCl A	<u>14f</u>	51,3
<u>3i</u> $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	Br	LTA	TCl A	<u>14i</u>	40,6

⁺ 1 mól ekv. ólom(IV)-acetát alkalmazása esetén a megfelelő termelések 7-10 %-kal kisebb értékeknek adódtak.

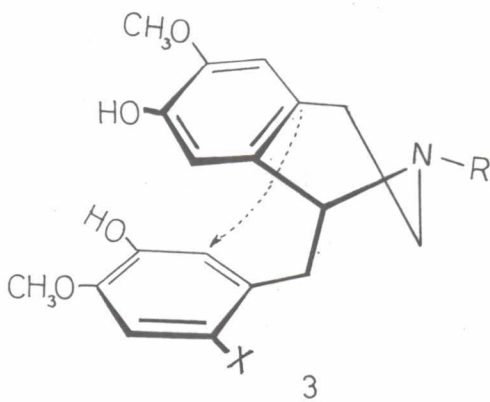
* A megadott termelési értékek az el nem reagált kiindulási anyagok visszanyert mennyiségével korrigált értékek.

A nagyszámu szubsztrát molekulán (3c-j) elvégzett fenolos oxidatív gyűrűzárás adatainak elemzéséből azt a következtetést vontuk le, hogy az általunk alkalmazott reakciókörülmények között a 6'-bróm vagy klór szubsztituenst tartalmazó N-acil-norretikulinok megnövekedett termeléssel alakíthatók a megfelelő l-halogén-N-acil-norszalutaridinokká, szemben a 6' helyzetben védőcsoportot nem tartalmazó analóg vegyületek. Így például míg 3i ólom(IV)-acetáttal triklórecetsav jelenlétében 40 %-os, addig a bróm védőcsoportot nem tartalmazó 3d azonos körülmények között 33 %-os termeléssel eredményezi a megfelelő N-norszalutaridin-származékot.

Tapasztalataink szerint a ciklizáció kedvező regioszektivitása nemcsak a 6' helyzet halogén szubsztitúciójával, hanem az N-acilcsoportok térkitöltésének növelésével is kedvezően befolyásolható. Míg az N-formil-norretikulin (3c) 28 %-os termeléssel, addig az N-etoxikarbonil-származék (3d) 33 %-os, az N-terc.butoxikarbonil-norretikulin (3e) pedig 45 %-os termeléssel alakítható át a megfelelő N-acil-norszalutaridinné (14c,d,e).

A nitrogénen lévő védőcsoport méretének befolyása az N-acil-norszalutaridinok termelésére a kiindulási N-norretikulin-származékok konformációs viszonyaiban mutatkozó eltérésekkel magyarázható. Feltételezhető ugyanis, hogy minél nagyobb a nitrogénen helyetfoglaló szubsztituens térigénye a sztérikus kompresszió elkerülése miatt az l-benzil-csoport annál inkább a kívánt *para-orto'* kapcsolás átmeneti állapotának megfelelő pszeudoaxiális térállás felé közelít. Ez a feltételezés jó összhangban van a különböző N-acil-norretikulinok ¹³C NMR

spektrumában észlelt jellemző kémiai eltolódás értékek eltéréseivel (lásd 10. táblázat). A megfelelő spektrumadatok különbségei a hőmérséklet emelésével csökkennek, érthető tehát azon tapasztalatunk, hogy a kívánt reakcióirány elsősorban alacsonyabb hőmérsékleten kedvezményezett.



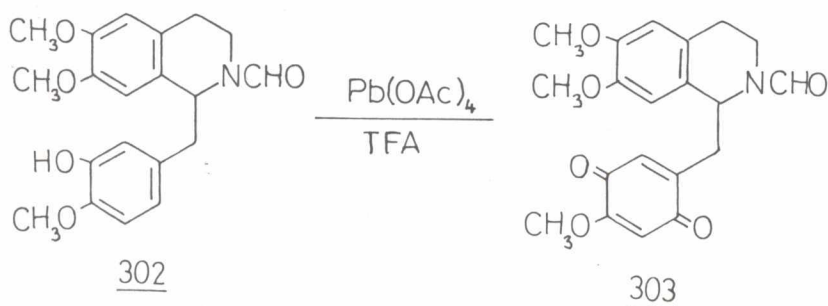
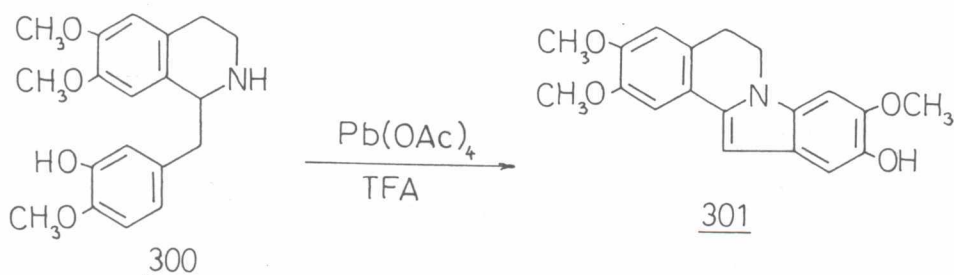
Az N-acil-norretikulinok triklórecetsav jelenlétében végzett ólom(IV)-acetátos oxidációjára kidolgozott eljárásunkat sikeresen alkalmaztuk magának a retikulin bázisnak (3b) oxidatív gyűrűzárására. A retikulin (3b) fenolos oxidatív kapcsolása a mi eljárásunkkal vezetett első ízben preparatív mennyiségben kristályos formában izolálható szalutaridinhez (14b) mintegy 2,7 %-os termeléssel. Az irodalom tanúsága szerint a morfin (12a) feltételezett bioszintézisének ezen kulcslépését *in vitro* körülmények között ezideig csupán BARTON-nak és munkatársainak⁶⁸ sikerült megvalósítani mintegy 0,03 %-os termeléssel.

Ugyancsak a (+)-szalutaridinhez (14b) jutottunk az N-formil-norszalutaridin (14c) savas közegben végrehajtott deformilezésével, majd a kapott N-norszalutaridin (14a) Eschweiler-Clark metilezésével.

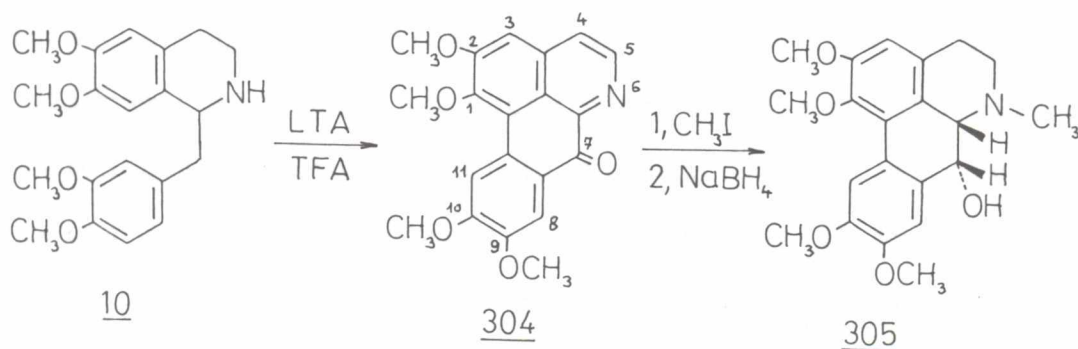
2.8.4. Az ólom(IV)-acetáttal megvalósított oxidatív kapcsolás kiterjesztése különböző 1-benzilizokinolin-vegyületekre¹⁸⁶.

A továbbiakban megvizsgáltuk a trifluor-, illetve triklór-ecetsav jelenlétében ólom(IV)-acetáttal végrehajtott oxidáció szubsztrát-szelektivitását különböző 1,2,3,4-tetrahidro-1-benzilizokinolin-származékokon.

UMEZAWA munkáiból ismeretes, hogy az egy fenolos hidroxilt az A-gyűrűn tartalmazó 1-benzilizokinolinok ólom(IV)-acetáttal p-kinol-acetát intermediéren keresztül elsősorban aporfinvázas vegyületekké alakíthatók¹⁸⁵. Tapasztalataink szerint az egy fenolos hidroxicsoportot a C-gyűrűn tartalmazó N-norlaudanin (300) oxidációja ólom(IV)-acetáttal, trifluorecetsav jelenlétében a 301 dibenzopirrokolin származékot eredményezi. Amennyiben a 300 szekunder nitrogénjét N-formilezéssel blokkoljuk, így az N-formil-norlaudanin (302) említett körülmények között végzett oxidációja 303 kinonhoz vezet - fenolos kapcsolás nem játszódik le.



Az érdekesség kedvéért megvizsgáltuk a fenolos hidroxilt egyáltalán nem tartalmazó tetrahydro-papaverin (10) oxidációját is ólom(IV)-acetáttal trifluorecetsav jelenlétében. A reakció eredményeként egy sárga színű kristályos terméket izoláltunk, melynek spektroszkópai vizsgálata arra mutatott, hogy az oxidáció során aporfinváz jött létre, mely kapcsolást további oxidáció követett és így alakult ki a végtermék oxoglaucin (304). A viszonylag jó termeléssel végrehajtott 10 \rightarrow 304 nem fenolos oxidatív kapcsolás új eljárás az aporfinváz kialakítására, és egyben új lehetőséget ad a szintetikus szempontból közvetlenül nehezen elérhető 7-hidroxi-aporfinok előállítására. Az oxoglaucin (304) metiljodiddal történő kvaternerezése, majd ezt követő nátrium-bór-hidrides redukciója jó termeléssel vezet a 7-hidroxi-glaucinhoz (305), melyben a C(6a) és C(7)- hidrogének relatív cisz konfigurációját a vegyület ^1H NMR spektruma egyértelműen igazolja [C(6a)-H δ 3,25 d, J=2,6Hz; C(7)-H δ 4,76 d, J=2,6Hz] (lásd továbbá 12.táblázat).



12. táblázat: 304 és 305 aporfinok ^{13}C NMR adatai CDCl_3 -ban

Szénatom	304	305
1	149,37	144,63
2	150,93	152,73
3	106,51	110,32
3a	128,88	129,04
4	123,26	28,79
5	144,17	53,11
6a	145,50	66,57 ⁺
7	180,52	66,97 ⁺
7a	135,00	130,77
8	110,56 [*]	112,07 ^o
9	153,69	149,30 [*]
10	156,47	148,41 [*]
11	109,60 [*]	112,43 ^o
11a	126,48	124,12
11b	118,76	116,20
11c	121,24	121,47
CH ₃	-	43,37
OCH ₃	60,16	60,17
OCH ₃	56,04	56,24
OCH ₃	55,73	55,99
OCH ₃	55,73	55,84

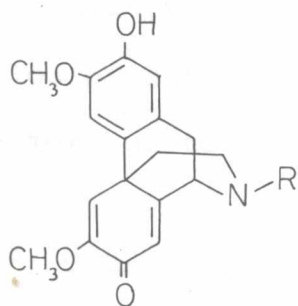
* Azonos jelzésekkel ellátott abszorpciós jelek az egyes oszlopokon belül egymással felcserélhetők.

2.8.5. N-Acil-norretikulin-származékok oxidációja mangán(III)- -acetonilacetonáttal. A (+)-pallidin totálszintézise¹⁸⁷

A morfinándienon-vázis vegyületek előállítására irányuló kutatómunkánk során kísérleteket végeztünk N-acil-norretikulin-származékok fenolos oxidatív gyűrűzárásra mangán(III)-acetonilacetonáttal vízmentes acetonitrilben. Azt tapasztaltuk, hogy az N-etoxikarbonil-norretikulin (3d) mintegy 32 %-os termeléssel átalakul egy új terméké, melynek elsősorban UV és IR szinképadatai arra engedtek következtetni, hogy a reakcióban morfinándienon-váz (ciklohexadienon szerkezeti elem) épült ki. A termék VRK-s tulajdonságaiban azonban nem egyezett meg a korábban elő-

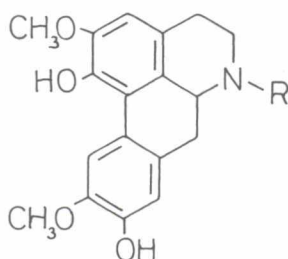
állított N-etoxikarbonil-norszalutaridinnel (14d). A vegyület ^1H NMR szinképében jelentkező két olefin (δ 6,34; 6,85) és két aromás jellegű (δ 6.38; 6,68) szingulett, valamint az MS és ^{13}C NMR spektrum egyaránt azt igazolta, hogy a reakció során az N-etoxikarbonil-norretikulin (3d) *para-orto* irányítású fenolos oxidatív ciklizációja játszódott le, és N-etoxikarbonil-norizoszalutaridin (166d) képződött. A reakcióelegyből a 166d főtermék mellett N-etoxikarbonil-norizoboldint (164d) is izoláltunk mintegy 4 %-os termeléssel.

Hasonló eredményt kaptunk az N-formil-norretikulin (3c) oxidatív gyűrűzárása során is, melynek eredményeként N-formil-norizoszalutaridinhez (166c) jutottunk 27 %-os kitermeléssel.



166 a-d

- a, R = H
- b, R = CH₃
- c, R = CHO
- d, R = CO₂C₂H₅



164 a-d

Amennyiben kiindulási anyagként 6' helyzetben bróm védőcsoportot tartalmazó N-acil-norretikulint (3i vagy 3g) használtunk a mangán(III)-acetonilacetonáttal végzett ciklizáció során, kémiai kötés újfent a 4a és 6' szénatomok között alakult ki ugyanazon főtermékhez vezetve (166d, illetve 166c), mint halogén szubsztituenst nem tartalmazó vegyületek esetén.

A gyűrűzárási reakció 2-3 %-ban izolált mellékterméke ez esetben a *para-orto'* kapcsolással kialakuló 1-bróm-N-acil-norszalutaridin (14i, illetve 14g) volt; megfelelő N-acil-norizoboldin (164) képződését VRK segítségével csupán nyomokban lehetett kimutatni.

Megállapítottuk tehát, hogy különböző N-acil-norretikulin-származékok mangán(III)-acetonilacetonáttal végrehajtott fenolos oxidatív gyűrűzárása regioszelektíven a *para-para'* kapcsolással létrejövő N-acil-norizoszalutaridinekhez (166) vezet.

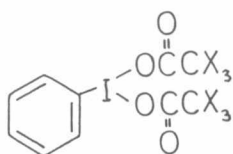
Az N-formil-norizoszalutaridin (166c) savas közegben végzett deformilezése, majd ezt követő Eschweiler-Clark metilezése izoszalutaridint (166b) eredményezett. A vegyület pozitív forgatási irányu antipódja, a (+)-pallidin a *Corydalis pallida* var. *tenuis* (Yatabe) alkaloidja¹⁸⁸, így az általunk kidolgozott fenolos oxidatív kapcsolási reakció egyben a (+)-pallidin (166b) biomimetikus totálszintézisének megvalósítását is jelenti.

2.8.6. N-Acil-norretikulin-származékok oxidációja jód(I)- és jód(III)-vegyületekkel^{183,176}.

Az N-acil-norretikulin-származékok fenolos oxidatív gyűrűzárására általunk végzett nagyszámu sikeres és nagymértékben regioszelektív oxidáció több általánosítható következtetés levonását tette lehetővé. Irodalmi adatok és saját kísérleteink alapján úgy tűnik, csak olyan oxidálószeres alkalmasak a kívánt *para-orto'* kapcsolás jó termeléssel történő megvalósítására, melyek két elektron-átmenettel rendelkeznek ($Tl^{3+} \rightarrow Tl^{+}$, $Pb^{4+} \rightarrow Pb^{2+}$). Továbbá hangsúlyozottan figyelembe kell venni

azt a tényt, hogy a reakció sikeres kivitelezése valamilyen erős szerves sav anionjának jelenlétét kívánja meg, akár az oxidációt végző fémion ellen-anionjának formájában, akár hozzátétként adagolt szerves sav, vagy annak oldható sójaként. Befolyásolja továbbá a regioszelektivitást a nitrogén helyetfoglaló acilcsoport térkitöltése, valamint a 6' helyzet blokkolása halogén-védőcsoporttal.

A 4-hidroxi-morfinándienonok előállítását célzó kísérleteink további szakaszában a *para-orto'* kapcsolás regio-szelektivitásának, valamint a kitermelés növelése érdekében olyan új oxidálószerket kerestünk, melyek a fenti követelményeket kielégítik. Ismeretes, hogy az I,I-bisz-acetoxi-jódbenzol (306a) bizonyos szempontokból hasonló oxidálószerként viselkedik mint az ólom(IV)-acetát¹⁸⁹, ezért megvizsgáltuk az N-acil-norretikulin-származékok fenolos oxidációját 306 típusu vegyületekkel. A reakciót 1 mól ekv. I,I-bisz-acetoxi-jódbenzollal (306a) 3 mól erős szerves sav (pl. triklór-, trifluor-ecetsav) jelenlétében, illetve I,I-bisz-(triklór-acetoxi)-jódbenzollal (306b) vagy I,I-bisz-(trifluor-acetoxi)-jódbenzollal (306c)* végezve 14-32 % termeléssel (lásd 13. táblázat) jutottunk a megfelelő N-acil-norszalutaridinekhez.



306a-c

- a, X = H
- b, X = Cl
- c, X = F

* 306b-t és 306c-t 306a-ból vízmentes kloroformban triklór- vagy trifluorecetsav-anhidriddel állítottuk elő.

on-mentes
jelenti,
ő reakció

a tetraetil-ammonium-di-acetoxi-jodát(I) (312a) előállítására és alkalmazására vonatkozóan, elkészítettük ezen új oxidálószer trihalogén-aciloxi analogonjait. I,I-bisz-(triklór)-vagy (trifluor)-acetoxi-jódbenzol (306b,c) vízmentes kloroformos oldatban, egy mól ekvivalens tetraetil-ammonium-jodiddal jó termeléssel átalakul a megfelelő tetraetil-ammonium-di-(trihalogén-aciloxi)-jodát(I)-gyé (307b,c).

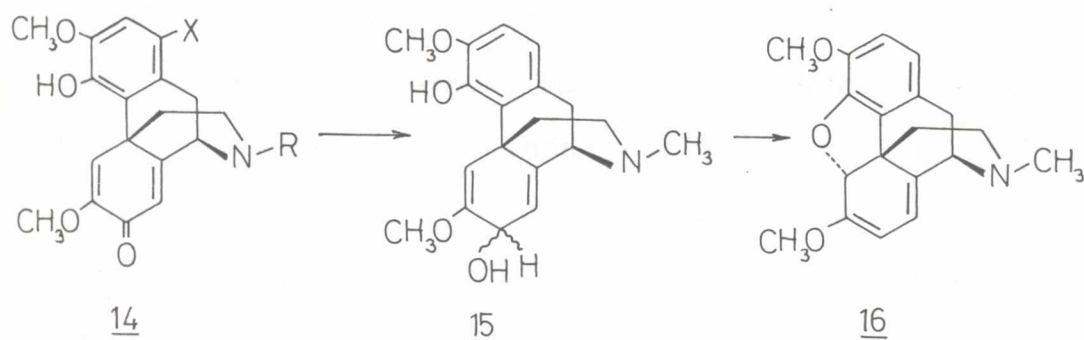
 $a, X = H$
$$b, X = Cl$$
 $C, X = F$

Kísérleti tapasztalataink szerint a 307 típusu oxidálószeresek igen szelektívek a 6'-halogén-N-acil-norretikulin-származékok *para-orto'* fenolos oxidatív kapcsolásának megvalósítására. Az általunk előállított 307b és 307c oxidálószerrel végrehajtott reakció fő termékei a kiindulási N-acil-norretikulin 6' helyzetének megvédése nélkül az aporfinvázas N-acil-norizoboldin-származékok (164c, illetve 164d). Ugyanakkor a 6' védőcsoport jelenlétében kiváló szelektivitással és termeléssel - 3i kiindulási anyag esetén 307b alkalmazásával 58 %-os termeléssel - jutunk a megfelelő l-halogén-N-acil-norszalutaridinekhez (lásd. 13. táblázat).

13. táblázat: N-Acil-norretikulin-származékok fenolos oxidatív gyűrűzárása jód-tartalmu oxidálószerekkel.

	Szubsztrát R	X	Oxidálószer	Adalék	Termék	Termelés %
<u>3c</u>	CHO	H	<u>306a</u>	TC1A	<u>14c</u>	15,3
<u>3d</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	H	<u>306a</u>	TC1A	<u>14d</u>	14,0
<u>3d</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	H	<u>306b</u>	-	<u>14d</u>	16,5
<u>3d</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	H	<u>307b</u>	-	<u>14d</u>	6,2
<u>3g</u>	CHO	Br	<u>306b</u>	-	<u>14g</u>	19,5
<u>3g</u>	CHO	Br	<u>307b</u>	-	<u>14g</u>	35,1
<u>3i</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	Br	<u>306a</u>	pikrinsav	<u>14i</u>	27,0
<u>3i</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	Br	<u>306a</u>	TFA	<u>14i</u>	24,0
<u>3i</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	Br	<u>306b</u>	-	<u>14i</u>	32,7
<u>3i</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	Br	<u>306c</u>	-	<u>14i</u>	28,8
<u>3i</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	Br	<u>307b</u>	-	<u>14i</u>	58,0
<u>3i</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	Br	<u>307c</u>	-	<u>14i</u>	52,7
<u>3j</u>	CO ₂ C ₂ H ₅	Cl	<u>306b</u>	-	<u>14j</u>	31,5

Szintézisünk beféjezéseként a fenolos oxidatív kapcsolással előállított N-acil-, illetve 1-halogén-N-acil-norszalutaridin-származékokból litium-aluminium-hidrides redukcióval szalutaridinolt (15) állítottunk elő, melynek átalakítása tebainná (16)¹⁹¹, illetve morfinná (12a)^{192,167,173} az irodalomból már ismeretes. Ezért új biomimetikus szalutaridin totálszintézisünk egyben a tebain, morfin és kodein formális totálszintézisét is jelenti.



Összefoglalás: Két független szintézist dolgoztunk ki a morfin biomimetikus totálszintézisének kiindulási anyagául szolgáló N-norretikulin előállítására. Megvalósítottuk a (+)- és a (-)-N-norretikulin enantioszelektív szintézisét is. Nagyszámu a nitrogénen, illetve a 6' helyzetben különböző védőcsoportot tartalmazó N-norretikulin-származékot állítottunk elő, és tanulmányoztuk spektroszkópiai jellemzőiket.

Széleskörű vizsgálatokat végeztünk a különböző N-acil-norretikulin-származékok regioszelektív oxidatív gyűrűzárásának tanulmányozására.

Megállapítottuk, hogy az oxidatív gyűrűzárási reakció az N-acil-norszalutaridin-származékok előállításának irányába mintegy 14-51 %-os termeléssel hajtható végre ólom(IV)-acetáttal, vagy I,I-bisz-acetoxi-jódbenzollal valamilyen erős szerves sav /előnyösen triklór- vagy trifluorecetsav/ jelenlétében. Hasonlóan jó regioszelektivitást és termelést értünk el I,I-bisz-(triklór-acetoxi)-jódbenzol vagy I,I-bisz-(trifluor-acetoxi)-jódbenzol, illetve ezen vegyületekből előállított tetraetil-ammónium-di-(trihalogén-aciloxi)-jodát(I) típusu oxidálószer alkalmazásával. Vizsgáltuk a fenolos oxidatív ciklizáció regioszelektivitását befolyásoló tényezőket és megállapítottuk, hogy azt elsősorban az oxidálószer és a jelenlévő anion minőségétől, a koncentrációviszonyoktól, a nitrogénen helyetfoglaló védőcsoporttól és annak térkitöltésétől, valamint a vázrendszer 6' helyzetének szabad, vagy védett állapotától függ.

Előállítottuk a (+)-szalutaridint mind az N-formil-norszalutaridin deformilezésével és azt követő Eschweiler-Clark metilezéssel, mind a (+)-retikulin közvetlen oxidatív gyűrűzárásával. A különböző l-halogén-N-acil-norszalutaridinekből litium-aluminium-hidriddel történő redukcióval pedig (+)-szalutaridinolt állítottunk elő.

Az N-acil-norretikulin-származékok fenolos oxidatív kapcsolását mangán(III)-acetonilacetonáttal elvégezve N-acil-norizosalutaridin-vegyületeket állítottunk elő, mely uton a (+)-pallidin biomimetikus totálszintézisét sikerült megvalósítanunk.

2.9. Farmakológiai eredmények

Az izokinolinvázis alkaloidok szintézisére irányuló hazai munkánk alapvető célja a közismert sebészeti fájdalomcsillapító morfin, és a köhögéscsillapítóként széleskörűen alkalmazott kodein gazdaságossági szempontokat is figyelembe vevő totálszintézise volt. Az általunk választott szintézis-ut ugyanakkor lehetővé teszi, hogy a kizárólag tebainból elérhető már jelentős sikert elért gyógyszerkészítmények (pl. naloxon, naltrexon, nalbufin stb.) totálszintézissel is előállíthatók legyenek.

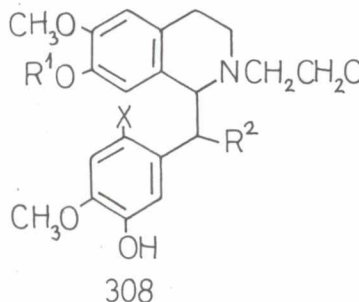
Munkánk során szintéziseink számos közti termékét eljuttatuk farmakológiai vizsgálatra, és kedvező biológiai, élettani aktivitás kimutatása esetén további kémiai munkát végeztünk származékok előállítására az észlelt biológiai hatás optimumának elérése céljából.

2.9.1. 1-Benzilizokinolin-származékok trombocita aggregáció-gátló hatása

A trombózisok kialakulásában fontos szerepet játszanak a trombociták, illetve ezek összeecsapzódása (aggregációja). A véredényekben létrejövő nemkívánatos aggregáció kialakulásának megakadályozására általánosan használt gyógyszerek az ún. nemszteroid típusú gyulladáscsökkentők (mint pl. az acetil-szalicilsav, fenilbutazon, indometacin, ibuprofén stb.) jellemző IC_{50} értékei 10^{-3} - 10^{-4} M között találhatók - ugyanakkor mellékhatásként gyomor és bélnyálkahártya vérzést okoznak.

Blaskó Györggyel (O.T.K.I. I.sz. Belgyógyászati Klinika) kimutattuk, hogy míg az N-norretikulin (3a) és az N-norlaudanin (300) hatása nem jelentős, N-hidroxietil-származékaik (308a-g) mintegy 1-2 nagyságrenddel alacsonyabb koncentrációban gátolják az ADP-indukált trombocita aggregációt, mint az említett nemszteroid típusu gyulladáscsökkentők (lásd 14.táblázat). A vizsgált anyagok még 10^{-4} M koncentrációban sem befolyásolják károsan a véralvadási folyamatokat, ugyanakkor gyenge bázis jellegük miatt várhatóan az említett mellékhatásokkal sem rendelkeznek.

14. táblázat: N-hidroxietil-1-benzil-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-származékok humán trombocita aggregáció-gátló hatása

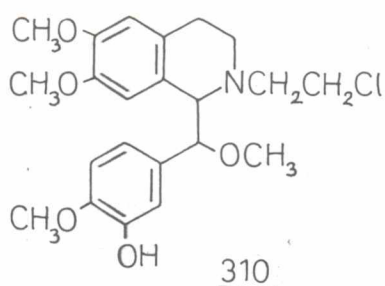
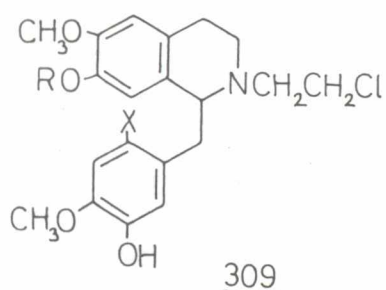
	R ¹	R ²	X	IC ₅₀	μM
	308a	H	H	H	25
	308b	CH ₃	H	H	12
	308c	H	H	Br	85
	308d	CH ₃	H	Br	75
	308e	H	OH	H	105
	308f	H	OH	H	75
	308g	H	OCH ₃	H	21

IC₅₀ a hatóanyag azon koncentrációja, mely a 2 μM ADP által indukált trombocita aggregációt a felére csökkenti.

2.9.2. Dopamin agonista és antagonistá hatású izokinolinvázis vegyületek

Terápiás jelentőségű dopamin-analógok kutatására irányuló munkájuk során Knoll József professzor és munkatársai (S.O.T.E. Gyógyszertani Intézet) kimutatták, hogy az általunk előállított

különböző N-klóretil-1-benzil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-származékok (309a-d) jelentős hatást gyakorolnak az acetilkolin (Ach) felszabadulására emlős állatok agyában. Vizsgálataik szerint a 309a és 309d vegyületek *ex vivo* /előkezelt élő szervből készített preparátumon végzett/kísérletekben az N-klóretil-apomorfinhoz hasonló dopamin-antagonista hatást mutatnak (lásd 15. táblázat).



15. táblázat: N-Klóretil-1-benzil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-származékok az acetilkolin felszabadulásra gyakorolt hatása patkány striátumában (Dózis: 10 mg hatóanyag/1 kg szerv)

Vegyület	R	X	Relativ Ach felszabadulás	
			Nyugalmi állapotban	20 mmol/l KCl jelenlétében
N-Klóretil-apomorfin	-	-	1,13	2,39
<u>309a</u>	H	H	1,54	1,29
<u>309a</u>	H	Br	1,58	1,82
<u>309c</u>	CH ₃	H	1,15	0,74
<u>309d</u>	CH ₃	Br	0,95	1,00
<u>310</u>	-	-	1,06	0,55

A vizsgálatok során a 309d és 310 vegyületek jelentős dopamin-agonista hatást mutattak, és további farmakológiai vizsgálatokra lettek kiválasztva.

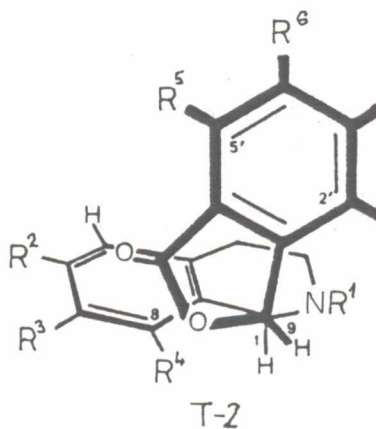
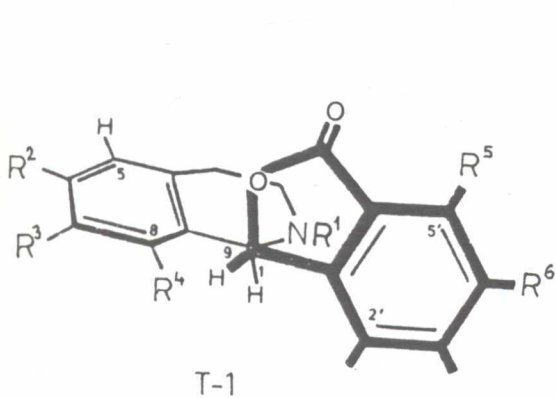
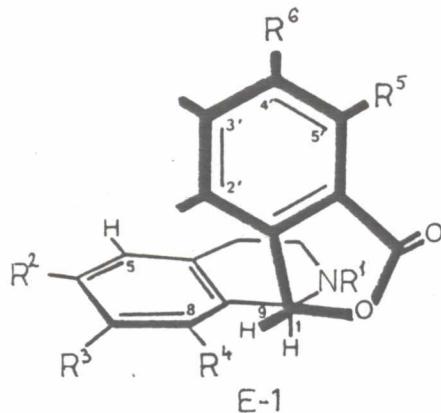
2.9.3. Ftalidizokinolin-vázás alkaloidok GABA_A receptorra gyakorolt hatásának vizsgálata

Az idegingerület-átvitelben fontos szerepet játszó γ -aminovajsav (GABA) receptorok vizsgálata napjainkig csekély számú specifikus antagonistá hatású vegyületet eredményezett, melyek közül az egyik - egyben a leghatásosabb - a ftalidizokinolin-vázás (+)-bikukullin.

Kardos Juliannával és Simonyi Miklóssal (MTA KKKI Farmakodinamikai Kutatócsoport) együttműködve *in vitro* vizsgálatokat végeztünk különböző ftalidizokinolin vegyületek szerkezete és GABA_A receptor aktivitása közötti összefüggés tanulmányozására. Nagyszámu alkaloid, illetve alkaloid-analagon vizsgálatának eredményeként megállapítottuk, hogy a (+)-*eritro* (1S,9R) konfigurációjú ftalidizokinolinok a leginkább hatásos GABA-antagonisták, míg a *treo*-izomerek kevésbé aktívak. Kimutattuk, hogy az aktivitást elsősorban a molekulában helyetfoglaló nitrogén és lakton-karbonil funkciós csoportok távolsága, valamint sztérikus megközelíthetősége befolyásolja. A ftalidizokinolin-alkaloidok konformációs analízisekor kapott eredmények alapján következtetéseket vonhattunk le a biológiai hatás és a vegyületek termodinamikailag kedvezményezett konformációi között fennálló összefüggésről. Megállapítottuk, hogy az *eritro*-ftalidizokinolin-alkaloidok és N-nor-származékaik E-1 konformációja a leginkább kedvező a receptorhoz való kötődés szempontjából (lásd 25. ábra), míg a T-1 és T-2 konformációi a *treo*-vegyületeknél mind a nitrogén lakton-karbonil távolság, mind a sztérikus megközelíthetőség eltér az optimálistól (lásd 25. ábra). Ezen konformációs különbségek jól tükröződnek az IC₅₀ aktivitási értékekben (lásd 16. táblázat).

25. ábra: Ftalidizokinolin-alkaloidok és kedvezményezett konformációik

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
Bikukullin	CH ₃	OCH ₂ O		H		OCH ₂ O
N-Norbikukullin	H	OCH ₂ O		H		OCH ₂ O
Adlumidin	CH ₃	OCH ₂ O		H		OCH ₂ O
N-Noradlumidin	H	OCH ₂ O		H		OCH ₂ O
Hidrasztin	CH ₃	OCH ₂ O		H	OCH ₃	OCH ₃
N-Norhidrasztin	H	OCH ₂ O		H	OCH ₃	OCH ₃
Korlumin	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H		OCH ₂ O
N-Norkorlumin	H	OCH ₃	OCH ₃	H		OCH ₂ O
Adlumin	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H		OCH ₂ O
N-Noradlumin	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃
Kordrasztin	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃
N-Norkordrasztin	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃
Narkotin	CH ₃	OCH ₂ O		OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃



16. táblázat: Ftalidizokinolin-vázis vegyületek GABA-
-antagonista aktivitása

	C(1), C(9) relativ konf.	IC ₅₀ (TRIS) [μM]	IC ₅₀ (TYR) [μM]
(+)-Bikukullin	<i>eritro</i>	3,0	0,17
(±)-Bikukullin	<i>eritro</i>	5,5	0,33
(±)-N-Norbikukullin	<i>eritro</i>	6,3	0,35
(+)-Adlumidin	<i>treeo</i>	560	-
(±)-Adlumidin	<i>treeo</i>	580	-
(±)-N-Noradlumidin	<i>treeo</i>	1000	-
(-)-β-Hidrasztin	<i>eritro</i>	1000	-
(±)-β-Hidrasztin	<i>eritro</i>	50	1,6
(+)-α-Hidrasztin	<i>treeo</i>	1000	-
(±)-α-Hidrasztin	<i>treeo</i>	1000	-
(±)-Korlumin	<i>eritro</i>	8,1	0,46
(±)-N-Norkorlumin	<i>eritro</i>	8,0	-
(±)-Adlumin	<i>treeo</i>	324	95
(±)-N-Noradlumin	<i>treeo</i>	1000	-
(±)-Kordrasztin II	<i>eritro</i>	27	1,1
(±)-N-Norkordrasztin II	<i>eritro</i>	30	-
(±)-Kordrasztin I	<i>treeo</i>	250	17,0
(±)-N-Norkordrasztin I	<i>treeo</i>	600	-
(+)-α-Narkotin	<i>eritro</i>	54	4,3
(-)-α-Narkotin	<i>eritro</i>	560	39
(±)-α-Narkotin	<i>eritro</i>	66	-
(+)-β-Narkotin	<i>treeo</i>	100	15
(-)-β-Narkotin	<i>treeo</i>	1000	160
(±)-β-Narkotin	<i>treeo</i>	120	-

IC₅₀ a ftalidizokinolin azon koncentrációja, mely a
receptorról a kötött [³H]GABA 50 %-át leszorítja.

Összefoglalás

Az izokinolinvázas alkaloidok kutatásának területén elért eredményeinket az alábbiakban foglalhatjuk össze.

A Pakisztánban honos *Fumari parviflora* Lam. növényből elsőként izoláltuk a lahorint és a lahoramint, mely alkaloidok egy új típusu gyűrűrendszerrel rendelkező alkaloidcsalád, az indenobenzazepinek első két képviselője. Megvalósítottuk a nevezett alkaloidok szerkezetbizonyító szintézisét.

Kanadai kutatók által spiro-benzilizokinolin szerkezettel jellemzett alkaloidról a fumarofinról bebizonyítottuk, hogy szerkezetét korábban tévesen határozták meg. Megállapítottuk, hogy a fumarofin is indenobenzazepin-vázas alkaloid, és megvalósítottuk az O-metil-fumarofin első totálszintézisét.

Bebizonyítottuk, hogy a korábban a spiro-benzilizokinolin-alkaloidok közé sorolt fumaritridin és fumaritin szerkezetét tévesen határozták meg, ezek az alkaloidok is indenobenzazepin-vázas vegyületek. Elvégeztük a nevezett alkaloidok első szerkezetbizonyító szintézisét, meghatároztuk a C(8) és C(14) királiscentrumainak abszolút konfigurációit.

Berberinből különböző indenobenzazepin-vázas modellvegyületeket állítottunk elő, vizsgáltuk képződési reakcióik mechanizmusát.

Új sztereoszelektív indenobenzazepin \rightarrow spiro-benzilizokinolin vázátalakítási eljárást dolgoztunk ki, melynek segítségével elvégeztük a (+)-raddenanin és a (+)-jenhuszomin sztereokontrollált totálszintézisét.

Eljárást dolgoztunk ki az indenobenzazepin-vázás vegyületek rhoeadine típusu alkaloid-analagonokká történő átalakítására.

Az indenobenzazepin gyűrűrendszert hozzáférhetővé tettük protopinvázás vegyületekből is.

Egy új típusu gyűrűfelnyílási reakciót hajtottunk végre a természetben előforduló 8-oxo-spiro-benzilizokinolin-alkaloidok, a fumarilin, a parfumin és a parfumidín 9,10-metiléndioxi-gyűrűjén. Vizsgáltuk ezen reakció mechanizmusát és regioszelektivitását.

Elsőként izoláltuk a ftalidizokinolin-vázás (-)-korlumint a *Fumaria parviflora* Lam.-ból.

Vizsgáltuk a diasztereomer ftalidizokinolin-alkaloidok sztereospecifikus Hofmann-eliminációját. Elsőként állítottuk elő az igen reakcióképes narcein enol-laktonokat. Tanulmányoztuk a szeko-ftalidizokinolin enol-laktonok kémiai sajátosságait, megvalósítottuk az N-metil-hidrasztein, a narcein és az N-metil-oxo-hidrasztein biomimétikus szintézisét.

Biogenetikai sémát javasoltunk a ftalidizokinolin-alkaloidok katabolizmusára, illetve a szeko-ftalidizokinolin-alkaloidok különböző típusainak képződésére.

N.O.e differencia NMR spektroszkópia segítségével meghatároztuk a különböző diasztereomer ftalidizokinolin-vegyületek termodinamikailag kedvezményezett konformációit.

Meghatároztuk egy - a pakisztáni kutatók által izolált - egyedülállóan bonyolult szerkezetű protoberberin alkaloid, a karachin szerkezetét. Javaslatot tettünk a karachin berberin-

ből történő képződésének mechanizmusára.

Meghatároztuk egy új *pseudo*-benzilizokinolin-alkaloid, a taxilamin szerkezetét.

Szintézist dolgoztunk ki a morfin bioszintézisében kulcs-szerepet játszó retikulin és N-norretikulin előállítására. Megvalósítottuk a (+)- és a (-)-N-norretikulin enantioszelektív szintézisét is.

Nagyszámu, a nitrogénen, illetve a 6' helyzetben különböző védőcsoportot tartalmazó N-norretikulin-származékot állítottunk elő. Sikerült a 6'-halogén-N-formil-norretikulin esetében a különböző amid-rotamer formákat kristályos alakban elkülönítenünk egymástól és így lehetőségünk nyílt az amid-kötés körüli rotáció dinamikájának ^1H NMR spektroszkópiai vizsgálatára.

Vizsgálatokat végeztünk az általunk előállított N-acil-norretikulin-származékok regioszelektív oxidatív gyűrűzárásának tanulmányozására.

Megállapítottuk, hogy az oxidatív gyűrűzárási reakció az N-acil-norszalutaridin-származékok előállításának irányába (*para-orto'*) kapcsolás mintegy 15-51 %-os termeléssel hajtható végre ólom(IV)-acetáttal, vagy I,I-bisz-acetoxi-jódbenzollal erős szerves sav (előnyösen triklór-, vagy trifluor-ecetsav) jelenlétében. Regioszelektivitást és 16-58 %-os termelést értünk el I,I-bisz-(triklór-acetoxi)-jódbenzol vagy I,I-bisz-(trifluor-acetoxi)-jódbenzol, illetve ezen vegyületekből kifejlesztett tetraetil-armónium-di-(trihalogén-acetoxi)-jodát(I) típusu oxidálószer alkalmazásával.

Ólom(IV)-acetáttal végrehajtott fenolos oxidatív gyűrűzárási eljárásunk alkalmasnak bizonyult a retikulin bázis (+)-szalutaridinná történő közvetlen átalakítására.

N-Acil-norretikulin-származékok oxidációja mangán(III)-acetonilacetonáttal N-acil-norizoszalutaridin vegyületeket eredményezett, mely uton a (+)-pallidin totálszintézisét sikerült megvalósítanunk.

Aporfinvázas vegyületek előállítása céljából meghatároztuk a különböző 1,2,3,4-tetrahidro-1-benzilizokinolin-származékok ólom(IV)-acetáttal végrehajtott oxidatív gyűrűzárásának szubsztrát-szelektivitását.

Fenolos hidroxicsoportot nem tartalmazó tetrahidro-papa-verin ólom(IV)-acetáttal történő oxidációja jó termeléssel közvetlenül oxoglaucint eredményezett, mely lehetővé teszi a természetben is előforduló 7-hidroxi-aporfinvázas vegyületek és analogonjainak egyszerű szintézisét.

Irodalom

- 1./ M.Shamma; "The Isoquinoline Alkaloids"
Academic Press, New York, 1972.
- 2./ M.Shamma, J.L.Moniot; "Isoquinoline Alkaloids Research
1972-1977" Plenum Press, New York, 1978.
- 3./ M.Shamma; "Chemistry of the Alkaloids" /Ed.S.W.Pelletier/,
p.31, Van Nostrand-Reinhold, Princeton, 1970.
- 4./ T.Kametani; "The Total Synthesis of Natural Products"
/Ed.J.ApSimon/, Vol.III., p.1, John Wiley and Sons,
New York, 1977.
- 5./ T.Kametani; "The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids"
Vol.I.Hirokawa Publ.Co., Tokyo, 1968,
Vol.II. Kinkodo Publ.Co., Sendai , 1975.
- 6./ J.S.Glasby; "Encyclopedia of the Alkaloids" Vol.I-III.
Plenum Pres, New York, 1975.
- 7./ H.L.Holmes; "The Morphine Alkaloids" in "The Alkaloids"
/Ed. R.H.F.Manske, H.L.Holmes/ Vol.II., p.1,
Academic Press, New York, 1952.
- 8./ H.L.Holmes, G.Stork; "The Morphine Alkaloids" in "The
Alkaloids" /Ed.R.H.F.Manske, H.L.Holmes/
Vol.II., p. 161, Academic Press, New York, 1952.
- 9./ H.L.Holmes; "Sinomenine" in "The Alkaloids" /Ed.R.H.F.
Manske, H.L.Holmes/ Vol.II., p.219, Academic Press,
New York, 1952.
- 10./ L.Retzi; " β -Phenethylamines" in "The Alkaloids" /Ed.R.H.F.
Manske, H.L.Holmes/ Vol. III., p. 313, Academic Press,
New York, 1953.
- 11./ M.Janot; "The Ipecac Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed.
R.H.F.Manske, H.L.Holmes/ Vol.III., p. 363,
Academic Press, New York, 1953.
- 12./ L.Retzi; "Simple Isoquinoline Alkaloids" in "The Alkaloids"
/Ed. R.H.F.Manske, H.L.Holmes/
Vol.IV., p.7, Academic Press, New York, 1954.
- 13./ A.Burger; "The Benzylisoquinoline Alkaloids" in "The Alkaloids"
/Ed.R.H.F.Manske, H.L.Holmes/ Vol.IV.p.29, Academic Press,
New York, 1954.
- 14./ R.H.F.Manske, W.R.Ashford; "The Protoberberine Alkaloids" in
"The Alkaloids" /Ed.R.H.F. Manske, H.L.Holmes/ Vol.IV.,
p. 77, Academic Press, New York, 1954.
- 15./ R.H.F.Manske; "The Aporphine Alkaloids" in "The Alkaloids"
/Ed R.H.F.Manske, H.L.Holmes/ Vol.IV., p.119, Academic
Press, New York, 1954.

- 16./ R.H.F.Manske; "The Protopine Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed.RH.F. Manske, H.L.Holmes/ Vol.IV., p. 147, Academic Press, New York, 1954.
- 17./ J.Stanek, R.H.F.Manske; "Phthalideisoquinoline Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed.R.H.F. Manske, H.L.Holmes/ Vol.IV., p. 167, Academic Press, New York, 1954.
- 18./ M.Kulka; "Bisbenzylisoquinoline Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed. R.H.F.Manske, H.L.Holmes/ Vol.IV., p. 199, Academic Press, New York, 1954.
- 19./ R.H.F.Manske; "The Cularine Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed. R.H.F.Manske, H.L.Holmes/ Vol.IV., p. 249, Academic Press, New York, 19.
- 20./ G.Stork; "The Morphine Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed.R.H.F.Manske/ Vol. VI. p. 219, Academic Press, New York, 1960.
- 21./ R.H.F.Manske; "The Ipecac Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed.R.H.F.Manske/ Vol.VII., p. 419, Academic Press, New York, 1960.
- 22./ R.H.F.Manske; "Isoquinoline Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed. R.H.F.Manske/ Vol.VII., p. 423, Academic Press, New York, 1960.
- 23./ J.Stanek; "Phthalideisoquinoline Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed.R.H.F.Manske/ Vol.VII., p. 433, Academic Press, New York, 1960.
- 24./ M.Kulka; "Bisbenzylisoquinoline Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed. R.H.F.Manske/ Vol. VII., p. 439, Academic Press, New York, 1960.
- 25./ M.Shamma; "The Aporphine Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed. R.H.F.Manske/ Vol.IX., p. 1, Academic Press, New York, 1967.
- 26./ P.W.Jeffs; "The Protoberberine Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed. R.H.F.Manske/ Vol.IX., p. 41, Academic Press, New York, 1967.
- 27./ J.Stanek; "Phthalideisoquinoline Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed. R.H.F.Manske/ Vol.IX., p. 117, Academic Press, New York, 1967.
- 28./ M.Curcumelli-Rodostamo, M.Kulka; "Bisbenzylisoquinoline and Related Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed. R.H.F. Manske/ Vol.IX., p. 133, Academic Press, New York, 1967.
- 29./ V.Deulofeu, J.Comin, M.J.Vernengo; "The Benzylisoquinoline Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed.R.H.F.Manske/ Vol.X., p. 402, Academic Press, New York, 1968.

- 30./ R.H.F.Manske; "The Cularine Alkaloids" in "The Alkaloids"
/Ed. R.H.F.Manske/ Vol.X., p. 463, Academic Press,
New York, 1968.
- 31./ R.H.F.Manske; "Papaveraceae Alkaloids" in "The Alkaloids"
/Ed.R.H.F.Manske/ Vol.X., p. 467, Academic Press,
New York, 1968.
- 32./ F.Šantavy; "Papaveraceae Alkaloids" in "The Alkaloids"
/Ed.R.H.F.Manske/ Vol.XII., p. 333, Academic Press,
New York, 1970.
- 33./ K.W.Bentley; "The Morphine Alkaloids" in "The Alkaloids"
/Ed.R.H.F.Manske/ Vol.XIII., p. 1, Academic Press,
New York, 1971.
- 34./ M.Shamma; "The Spirobenzylisoquinoline Alkaloids" in
"The Alkaloids" /Ed. R.H.F.Manske/ Vol.XIII., p.
165, Academic Press, New York, 1971.
- 35./ A.Brossi, S.Teitel, G.V.Parry; "The Ipecac Alkaloids"
in "The Alkaloids" /Ed.R.H.F.Manske/
Vol.XIII., p. 189, Academic Press, New York, 1971.
- 36./ M.Curcumelli-Rodostamo; "Bisbenzylisoquinoline and Related
Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed.R.H.F.Manske/
Vol.XIII. p. 303, Academic Press, New York,1971.
- 37./ M.Shamma, R.L.Castenson; "The Oxaporphine Alkaloids" in
"The Alkaloids" /Ed. R.H.F.Manske/, Vol. XIV., p.
225, Academic Press, New York, 1973.
- 38./ T.Kametani, M.Koizumi; "Phenethylisoquinoline Alkaloids"
in "The Alkaloids" /Ed. R.H.F.Manske/, Vol.XIV., p.
265, Academic Press, New York, 1973.
- 39./ V.Preininger; "The Pharmacology and Toxicology of the
Papaveraceae Alkaloids" in "The Alkaloids"
/Ed. R.H.F.Manske/ Vol.XV., p. 207, Academic Press,
New York, 1975.
- 40./ M.P.Cava, K.T.Buck, K.L.Stuart; "The Bisbenzylisoquinoline
Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed. R.H.F.Manske/
Vol.XVI., p. 249, Academic Press, New York, 1977.
- 41./ M.Shamma, V.St.Georgiev; "Synthesis of Bisbenzylisoquinoline
Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed.R.H.F.Manske/
Vol. XVI., p. 319, Academic Press, New York, 1977.
- 42./ F.Šantavy; "Papaveraceae Alkaloids" in "The Alkaloids"
/Ed. R.H.F.Manske R.G.A.Rodrigo/ Vol. XVII. p. 385,
Academic Press, New York, 1979.
- 43./ R.F.Raffauf; "A Handbook of Alkaloids and Alkaloid-
-containing Plants" J.Wiley-Interscience, New York,
1970.

- 44./ T.Robinson; "The Biochemistry of Alkaloids" Springer-Verlag, Berlin, 1968.
- 45./ G.A.Cordell; "Introduction to Alkaloids, A Biogenetic Approach" J.Wiley-Interscience, New York, 1981.
- 46./ J.Holubek; "Spectral Data and Physical Constants of Alkaloids" Vol I-VIII. Czech.Acad.Sci., Prague, 1965-1973.
- 47./ K.Yamaguchi; "Spectral Data of Natural Products" Elsevier, Amsterdam, 1970.
- 48./ M.Shamma, J.D.Hindenlang; "¹³C NMR Spectroscopy of Alkaloids and Amines" Plenum Press, New York, 1978.
- 49./ D.W.Hughes, D.B.MacLean; "The ¹³C NMR Spectra of Isoquinoline Alkaloids" in "The Alkaloids" /Ed.R.H.F.Manske, R.G.A.Rodrigo/ Vol.XVIII., p. 217, Academic Press, New York, 1981.
- 50./ Specialist Periodical Reports "The Alkaloids" /Ed.J.E.Saxton majd M.F.Grundon/, The Royal Society of Chemistry, Burlington House, London.
Chapter β-Phenylethylamines and the Isoquinoline Alkaloids

Vol I. p. 103-138	/1971/
Vol II. p. 97-185	/1972/
Vol III. p. 116-169	/1973/
Vol IV. p. 128-197	/1974/
Vol V. p. 111-170	/1975/
Vol VI. p. 110-170	/1976/
Vol VII. p. 92-152	/1977/
Vol VIII. p. 87-137	/1978/
Vol IX. p. 89-126	/1979/
Vol X. p. 84-126	/1980/
Vol XI. p. 78-115	/1981/
Vol XII. p. 94-134	/1982/
- 51./ B.D.Krane, M.Shamma; "The Isoquinoline Alkaloids" J.Nat.Prod., 45, 377 /1982/
- 52./ L.K.Lery, H.Guinaudeau, M.Shamma; "The Benzylisoquinoline Alkaloids" J.Nat.Prod., in press
- 53./ B.Gözler, M.Lantz, M.Shamma; "The Pavine and Isopavine Alkaloids" J.Nat.Prod., 46, 293 /1983/
- 54./ H.Guinaudeau, M.Leboeuf, A.Cavé; "Aporphine Alkaloids" T. J.Nat.Prod. 38, 275 /1975/, II. ibid 42, 325 /1979/
- 55./ H.Guinaudeau, M.Leboeuf, A.Cavé; "Dimeric Aporphine-Benzylisoquinoline and Aporphine-Pavine Alkaloids" J.Nat.Prod., 42, 133 /1979/.

- 56./ G.Blaskó, D.J.Gula, M.Shamma; "The Phthalideisoquinoline Alkaloids" J.Nat.Prod., 45 105 /1982/
- 57./ R.M.Preisner, M.Shamma; "The Spirobenzylisoquinoline Alkaloids" J.Nat.Prod., 43, 305 /1980/
- 58./ D.B.Mix, H.Guinaudeau, M.Shamma; "The Aristolochic acids and Aristolactams" J.Nat.Prod., 45, 657 /1982/
- 59./ G.T.Montgomery, B.K.Cassels, M.Shamma; "The Rhoeadine Alkaloids" J.Nat.Prod., 46 441 /1983/
- 60./ H.Guinaudeau, M.Shamma; "The Protopine Alkaloids" J.Nat.Prod., 45, 237 /1982/
- 61./ K.P.Guha, B.Mukherjee, R.Mukherjee; "Bisbenzylisoquinoline Alkaloids" J.Nat.Prod., 42, 1 /1979/
- 62./ P.L.Schiff; "Bisbenzylisoquinoline Alkaloids" J.Nat.Prod., 46 1 /1983/
- 63./ K.L.Stuart; "Morphinandienone Alkaloids" Chem.Rev., 71, 47 /1971/
- 64./ F.W.Sertürner; Trommsdorff's J.Pharmazie, 13 234 /1805/,
ibid., 14 47 /1806/; ibid., 20, 99 /1811/
- 65./ E.McDonald; "Biosynthesis of Isoquinolines" in "Isoquinolines" /Ed. G.Grethe/Vol I., p. 275, J.Wiley and Sons, New York, 1981.
- 66./ a/ A.R.Battersby, B.J.T.Harper; J.Chem.Soc., 1962, 3526
b/ A.R.Battersby, R.C.F.Jones, R.Kazlauskas; Tetrahedron Lett., 1975, 1873.
- 67./ J.M.Gulland, R.Robinson; Mem.Proc.-Manchester Lit. Philos. Soc., 69, 79 /1925/
- 68./ a/ D.H.R.Barton, T.Cohen; "Some Biogenetic Aspects of Phenol Oxidation" in Festschrift Prof. Dr.Arthur Stoll zum Siebzigsten Geburtstag Birkhäuser Verlag, Basel, 1957, p. 117,
b/ D.H.R.Barton, G.W.Kirby, W.Steglich, G.M. Thomas; Proc.Chem.Soc. /London/, 1963, 203,
c/ D.H.R.Barton, D.S.Bhakuni, R.James, G.W.Kirby; J.Chem. Soc.C., 1967, 128.
d/ D.H.R.Barton, G.W.Kirby, W.Steglich, G.M.Thomas, A.R. Battersby, T.A.Dobson, H.Ramuz; J.Chem.Soc., 1965 2423
- 69./ a/ A.R.Battersby, R.Binks; Proc.Chem.Soc. /London/, 1960, 360,
b/ A.R.Battersby, D.M.Foulkes, R.Binks; J.Chem.Soc., 1965 3323,
c/ A.R.Battersby, D.M.Foulkes, M.Hirst, G.V.Parry, J.Staunton; J.Chem.Soc.C., 1968, 210.

- 70./ P.R.Borkowski, J.S.Horn, H.Rapoport; J.Am.Chem.Soc., 100, 276 /1978/
- 71./ a/ H.I.Parker, G.Blaschke, H.Rapoport; J.Am.Chem.Soc., 94, 1276 /1972/,
b/ J.S.Horn, A.G.Paul, H.Rapoport; J.Am.Chem.Soc., 100, 1895 /1978/.
- 72./ a/ A.R.Battersby, R.J.Francis, M.Hirst, E.A.Rueda, J.Staunton; J.Chem.Soc.Perkin I., 1975, 1140,
b/ A.R.Battersby, J.Staunton, H.R.Wiltshire, R.J.Francis, R.Southgate; J.Chem.Soc.Perkin I., 1975, 1147.
- 73./ H.L.Holland, M.Castillo, D.B.MacLean, J.D.Spenser; Can.J.Chem., 52, 2818 /1974/
- 74./ a/ P.A.Bather, J.R.L.Smith, R.O.C.Norman, J.S.Sadd; Chem.Comm., 1969 1116,
b/ P.A.Bather, J.R.L.Smith, R.O.C.Norman; J.Chem.Soc.C., 1971, 3060.
- 75./ a/ R.T.Dean, H.C.Padgett, H.Rapoport; J.Am.Chem.Soc., 98, 7448 /1976/,
b/ R.T.Dean, H.Rapoport; J.Org.Chem., 43 4183 /1978/
- 76./ M.Lora-Tamayo, R.Madronero, G.G.Munoz, J.M.Marzal, M.Stud; Chem.Ber., 94, 199 /1961/
- 77./ a/ G.Fodor, S.Nagubandi; Tetrahedron, 36, 1279 /1980/,
b/ S.Nagubandi, G.Fodor; J.Heterocyclic.Chem., 17, 1457 /1980/
- 78./ a/ S.Teitel, A.Brossi; J.Heterocyclic.Chem., 5, 825 /1968/
b/ K.C.Rice, A.Brossi; J.Org.Chem., 45, 592 /1980/
- 79./ T.Kamegaya; Japan Pat. 74 20.800, lásd Chem.Abstr., 82 73291 y /1975/
- 80./ C.Tani, S.Takao, H.Endo, E.Oda; J.Pharm.Soc.Japan, 93, 268 /1973/
- 81./ B.C.Nalliah, D.B.MacLean, R.G.Rodrigo, R.H.F. Manske; Can.J.Chem., 55, 922 /1977/
- 82./ a/ S.Teitel, J.O'Brien, A.Brossi; J.Med.Chem., 15, 845 /1972/
b/ S.Teitel, J.O'Brien, W.Pool, A.Brossi; J.Med.Chem., 17, 134 /1974/
c/ A.Brossi, A.Focella, S.Teitel; Helv.Chim.Acta, 55, 15 /1972/
d/ S.Teitel, A.Brossi; Lloydia, 37, 196 /1974/
- 83./ a/ M.Konda, T.Shioiri, S.Yamada; Chem.Pharm.Bull.Tokyo, 23, 1025 /1975/
b/ ibid, 23, 1063 /1975/
c/ M.Konda, T.Ohishi, S.Yamada; Chem.Pharm.Bull.Tokyo, 25, 69 /1977/

- 84./ a/ S.McLean, M.S.Lin, J.Whelelan; Tetrahedron Lett., 1968, 2425,
b/ S.McLean, M.-S.Lin, J.Whelelan; Can.J.Chem., 48,
948 /1970/
- 85./ a/ S.McLean, D.Dime; Can.J.Chem.; 55, 924 /1977/
b/ D.Dime, S.McLean; Can.J.Chem.; 57, 1569 /1979/
- 86./ H.Irie, A.Kitagawa, A.Kuno, J.Tanaka, N.Yokotani;
Heterocycles, 4, 1083 /1976/
- 87./ S.Gabriel; Chem.Ber., 49, 1608 /1916/
- 88./ J.von Brown, F.Zobel., Chem.Ber., 56, 2151 /1923/
- 89./ S.Gabriel; Chem.Ber., 20, 2199 /1887/
- 90./ A.S.Bailey, C.R.Worthing; J.Chem.Soc., 1956, 4535
- 91./ S.O.deSilva, K.Orito, R.H.F.Manske, R.Rodrigo;
Tetrahedron Lett., 1974, 3243.
- 92./ J.Finkelstein, A.Brossi; J.Heterocyclic Chem.,
4, 315 /1967/.
- 93./ G.Rosen, F.D.Popp; Can.J.Chem., 47 864 /1969/
- 94./ a/ S.Gabriel, J.Colman; Chem.Ber., 33, 980 /1900/
b/ ibid, 33, 2630 /1900/
- 95./ J.G.Hinton, F.G.Mann; J.Chem.Soc., 1959, 599.
- 96./ S.F.Dyke, E.P.Tiley; Tetrahedron, 31, 561 /1975/
- 97./ N.E.Cundasawmy, D.B.MacLean; Can.J.Chem., 50,
3028 /1972/
- 98./ L.W.Deady, N.H.Pirzada, R.D.Topson, J.W.Bobbitt;
Aust.J.Chem., 26, 2063 /1973/
- 99./ M.Srinivasan, J.B.Rampal; Chem.Ind., 1975, 89.
- 100./ T.Kametani, K.Takahashi, C.V.Loc; Tetrahedron, 31,
235 /1975/
- 101./ a/ Cs.Szántay, L.Tőke, P.Kolonits; J.Org.Chem., 31,
1448 /1967/
b/ Szántay Cs., Tőke L., Kolonits P., Magyar Kém.
Foly., 73, 293 /1967/
- 102./ Cs.Szántay, L.Tőke, G.Blaskó; Acta Chim. Acad.Sci.
Hung., 95, 81 /1977/
- 103./ F.D.Popp; Heterocycles, 1, 165 /1973/
- 104./ a/ P.Kerekes, G.Horváth, Gy.Gaál, R.Bognár; Acta Chim.
Acad.Sci.Hung., 97 353 /1978/
b/ P.Kerekes, Gy.Gaál, R.Bognár, T.Törő, B.Costisella;
Acta.Chim.Acad.Sci.Hung., 105, 283 /1980/

- 105./ I.Ninomiya; Heterocycles, 2, 105 /1974/
106./ G.R.Lenz; J.Org.Chem., 39, 2839 és 2846 /1974/, ibid.,
41, 2201 /1976/.
107./ a/ I.Ninomiya, H.Takasugi, T.Naito;
Heterocycles, 1, 17 /1973/
b/ I.Ninomiya, H.Takasugi, I.Naito;
J.Chem.Soc.Perkin I., 1975, 1791
108./ M.Onda, Y.Harigaya, T.Suzuki; Heterocycles, 4, 1669
/1976/
109./ T.Kametani, T.Takahashi, K.Ogasawara; J.Chem.Soc.Perkin
I., 1973, 1464.
110./ T.Kametani, H.Takeda, Y.Hirai, F.Satoh, K.Fukumoto;
J.Chem.Soc.Perkin I., 1974, 2141.
111./ a/ H.L.Holland, D.B.MacLean, R.Rodrigo, R.H.F.Manske;
Tetrahedron Lett., 1975, 4323,
b/ B.C.Nalliah, D.B.MacLean, H.L.Holland, R.Rodrigo;
Can.J.Chem., 57 1545 /1979/
112./ V.Smula, N.E.Cundasawmy, H.L.Holland, D.B.MacLean,
Can.J.Chem., 51, 3287 /1973/
113./ B.Nalliah, R.H.F.Manske, R.Rodrigo, D.B.MacLean;
Tetrahedron Lett., 1973, 2795.
114./ M.Hanaoka, C.Mukai; Heterocycles, 6, 1981 /1977/
115./ a/ J.L.Moniot, M.Shamma; J.Am.Chem.Soc., 98 6714 /1976/,
b/ J.L.Moniot, M.Shamma; J.Org.Chem., 44, 4337 /1979/.
116./ M.Hanaoka, C.Mukai, Y.Arata; Heterocycles, 4, 1685 /1976/
117./ S.M.Kupchan, A.J.Liepa, V.Kameswaran, R.F.Bryan;
J.Am.Chem.Soc., 95, 6861 /1973/
118./ A.R.Battersby; "Oxidative Coupling of Phenols" /Ed.W.I.
Taylor, A.R.Battersby/ Marcel Dekker, New York,
1967.
119./ R.Robinson; "The structural Relationships of Natural
Products" Clarendon Press, Oxford, 1955.
120./ T.Kametani, K.Fukumoto; J.Heterocyclic Chem., 8, 341
/1971/.
121./ T.Kametani, K.Fukumoto; Synthesis, 1972, 657.
122./ T.Kametani, K.Fukumoto, F.Satoh; Bioorg.Chem., 3, 430
/1974/.
123./ S.Tobinaga; Bioorg.Chem., 4, 110 /1975/.
124./ W.W.-C.Chan, P.Maitland; J.Chem.Soc.C., 1966, 753.
125./ A.H.Jackson, J.A.Martin; J.Chem.Soc.C., 1966, 2061.
126./ T.Kametani, K.Fukumoto, A.Kozuka, H.Yagi, M.Koizumi;
J.Chem.Soc. C., 1969, 2034.

- 127./ T.Kametani, A.Kozuka, K.Fukumoto; J.Chem.Soc.C., 1971, 1021
- 128./ B.Franck, G.Dunkelmann, H.J.Lubs; Angew.Chem.Int. Ed.Engl., 6, 1075 /1967/.
- 129./ M.A.Schwartz; Synth.Comm., 3, 33 /1973/
- 130./ a/ M.A.Schwartz, I.S.Mami; J.Am.Chem.Soc., 97, 1239 /1975/.
- b/ M.A.Schwartz; U.S.Patent 4.003.903.
- 131./ G.Blaskó, S.F.Hussain, M.Shamma; J.Nat.Prod., 44, 475 /1981/.
- 132./ S.F.Hussain, R.D.Minard, A.J.Freyer, M.Shamma; J.Nat.Prod., 44 169 /1981/ és az itt felsorolt irodalom.
- 133./ a/ C.Tani, J.Imanishi, J.Nishijo; J.Pharm.Soc.Japan, 90, 1028 /1970/.
- b/ C.Tani, N.Nakagusa, S.Hattori, T.Kao; J.Pharm.Soc.Japan, 94, 844 /1974/.
- 134./ G.Snatzke, J.Hrbek Jr., L.Hruban, A.Horeau, F.Šantavy; Tetrahedron, 26, 5013 /1970/.
- 135./ G.Blaskó, S.F.Hussain, M.Shamma; J.Am.Chem.Soc., 104, 1599 /1982/
- 136./ D.H.R.Barton; Proc.Chem.Soc.London, 1963, 293.
- 137./ a/ F.H.Bernhardt, H.Staundiger, V.Ulbrich; Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem., 351, 467 /1970/.
- b/ F.H.Bernhardt, E.Heymann; IRCS Med.Sci.: Libr. Compend., 3, 463 /1975/.
- 138./ C.K.Yu, K.Saunders, D.B.MacLean, R.H.F.Manske; Can.J.Chem., 49, 3020 /1971/.
- 139./ G.Blaskó, N.Murugesan, S.F.Hussain, R.D.Minard, M.Shamma, B.Sener, M.Tanker; Tetrahedron Lett., 22 3135 /1981/.
- 140./ N.Murugesan, G.Blaskó, R.D.Minard, M.Shamma; Tetrahedron Lett., 22, 3131 /1981/.
- 141./ M.Hanaoka, S.Yasuda, Y.Hirai, K.Nagami, T.Imanishi; Heterocycles, 14, 1455 /1980/.
- 142./ M.Hanaoka, S.Yasuda, K.Nagami, K.Okajima, T.Imanishi; Tetrahedron Lett., 20, 3739 /1979/.
- 143./ H.Irie, S.Tani, H.Yamane; J.Chem.Soc.Perkin I., 1972, 2986.
- 144./ G.Blaskó, S.F.Hussain, A.J.Freyer, M.Shamma; Tetrahedron Lett., 22, 3127 /1981/.

- 145./ G.Blaskó, V.Elango, N.Murugesan, M.Shamma; J.C.S.Chem. Commun., 1981, 1246.
- 146./ B.Nalliah, R.H.F.Manske, R.Rodrigo; Tetrahedron Lett., 1974, 1765
- 147./ G.Blaskó, N.Murugesan, A.J.Freyer, D.J.Gula, B.Sener, M.Shamma; Tetrahedron Lett., 22, 3139 /1981/
- 148./ I.A.Israilov, M.S.Yunusov, S.Yu.Yunusov; Khim.Prirodn. Soedin., 3, 366 /1977/.
- 149./ a/ T.Kametani, M.Takemura, M.Ihara, K.Fukumoto; Heterocycles, 4, 723 /1976/.
- b/ T.Kametani, M.Takemura, M.Ihara, K.Fukumoto; J.Chem.Soc.Perkin I., 1977, 390.
- 150./ G.Blaskó, N.Murugesan, A.J.Freyer, R.D.Minard, M.Shamma; Tetrahedron Lett., 22 3143 /1981/.
- 151./ a/ N.M. Mollov, H.G.Kirjakov, G.I.Jakimov; Phytochemistry, 11, 2331 /1972/.
- b/ H.G.Kirjakov, P.P.Panov; C.R. Acad.Bulg.Sci., 25, 345 /1972/.
- c/ ibid, 29, 677 /1976/
- 152./ W.Klötzer, S.Teitel, J.F.Blount, A.Brossi; J.Am.Chem.Soc., 93, 4321 /1971/.
- 153./ G.Blaskó, D.J.Gula, M.Shamma; J.Nat.Prod., 45, 105 /1982/.
- 154./ G.Blaskó, V.Elango, B.Sener, A.J.Freyer, M.Shamma; J.Org.Chem., 47, 880 /1982/.
- 155./ G.Blaskó, M.Shamma; Tetrahedron, in press.
- 156./ M.Fétizon. M.Golfier; C.R.Hebd.Seances Acad.Sci., 267, 900 /1968/.
- 157./ H.G.Kiryakov, Z.H.Mardirossian, A.W.Hughes, D.B.MacLean; Phytochemistry, 19, 250 /1980/.
- 158./ S.F.Hussain, M.Shamma; Tetrahedron Lett., 21, 1693 /1980/.
- 159./ V.Elango, A.J.Freyer, G.Blaskó, M.Shamma; J.Nat.Prod.; 45 517 /1982/.
- 160./ M.Shamma, V.St.Georgiev; Tetrahedron, 32, 211 /1976/.
- 161./ G.Blaskó, M.Shamma, A.A.Ansari, A.-ur-Rahman; Heterocycles, 19, 257 /1982/.
- 162./ W.-N.Wu, J.L.Beal, R.W.Doskotch; J.Nat.Prod., 43, 143 /1980/.
- 163./ A.Jössang, M.Leboeuf, A.Cave, M.Damak, C.Riche; C.R.Acad.Sci.Ser.C., 284, 467 /1977/.
- 164./ N.Murugesan, M.Shamma; Tetrahedron Lett., 4521 /1979/.

- 165./ G.Blaskó, N.Murugesan, A.J.Freyer, M.Shamma, A.A.Ansari,
A.-ur-Rahman; J.Am.Chem.Soc., 104, 2039 /1982/.
- 166./ D.B.MacLean, D.E.F.Gracey, J.K.Saunders, R.Rodrigo,
R.H.F.Manske; Can.J.Chem.; 47, 1951 /1969/.
- 167./ M.Gates, G.Tschudi; J.Am.Chem.Soc., 74, 1109 /1952/,
ibid., 78, 1380 /1956/.
- 168./ a/ D.Elad, D.Ginzburg; J.Am.Chem.Soc., 76, 312 /1954/,
b/ D.Elad, D.Ginzburg; J.Chem.Soc., 1954, 3052.
- 169./ R.Grewe, W.Friedrichsen; Chem.Ber., 100, 1550 /1967/.
- 170./ G.C.Morrison, R.O.Waite, J.Shavel jr.; Tetrahedron Lett.,
1967, 4055.
- 171./ Merck and Co., Inc. Netherlands Patent 7,107.921 /1971/.
- 172./ a/ H.C.Beyerman, T.S.Lie, L.Maat, H.H.Bosman; Recl.Trav.
Chim.Pays, Bas., 95, 24 /1976/,
b/ H.C.Beyerman, J. von Berkel, T.S.Lie, L.Maat,
J.C.M. Wessels, H.H.Bosman, E.Bauman, E.J.M.Bijsterveld,
H.J.M.Sinnige;
Recl.Trav.Chim.Pays, Bas., 97, 127 /1978/,
c/ T.S.Lie, L.Maat, H.C.Beyerman;
Recl.Trav.Chim.Pays, Bas., 98, 419 /1979/.
- 173./ K.C.Rice; J.Org.Chem., 45, 3135 /1980/.
- 174./ A.Brossi; Trends in Pharm.Sci., 3, 239 /1982/.
- 175./ Cs.Szántay, G.Dörnyei, G.Blaskó, M.Bárczai-Beke,
P.Péchy; Arch.Pharm., /Weinheim/ 314, 983 /1981/.
- 176./ Cs.Szántay, G.Blaskó, M.Bárczai-Beke, G.Dörnyei, P.Péchy;
Planta Medica, 48, 207 /1983/.
- 177./ K.Yamada, M.Takeda, T.Iwakuma; Tetrahedron Lett., 22,
3869 /1981/.
- 178./ G.Dörnyei, M.Bárczai-Beke, G.Blaskó, P.Péchy, Cs.Szántay;
Tetrahedron Lett., 23, 2913 /1982/.
- 179./ Cs.Szántay, G.Blaskó, M.Bárczai-Beke, G.Dörnyei, L.Radics;
Heterocycles, 14, 1127 /1980/.
- 180./ A.H.Jackson, J.A.Martin; J.Chem.Soc.C., 1966, 2061.
- 181./ T.Kametani, T.Sugahara, H.Yagi, K.Fukumoto;
Tetrahedron, 25, 3667 /1969/.
- 182./ P.Buchs, K.C.Rice, A.Brossi, J.V.Silverton, R.Potenzoe;
J.Org.Chem., 47, 4134 /1982/.
- 183./ Cs.Szántay, G.Blaskó, M.Bárczai-Beke, P.Péchy, G.Dörnyei;
Tetrahedron Lett., 21 3509 /1980/.
- 184./ Cs.Szántay, M.Bárczai-Beke, P.Péchy, G.Blaskó, G.Dörnyei;
J.Org.Chem., 47, 594 /1982/.
- 185./ B.Umezawa, O.Hoshino; Heterocycles 3, 1005 /1975/.
- 186./ G.Blaskó, G.Dörnyei, M.Bárczai-Beke, P.Péchy, Cs.Szántay;
Heterocycles, 20, 273 /1983/.

- 187./ G.Blaskó, G.Dörnyei, M.Bárczai-Beke, P.Péchy, Cs.Szántay;
J.Org.Chem., in press.
- 188./ T.Kametani, M.Ihara, T.Honda;
J.Chem.Soc.C., 1970, 1060
- 189./ Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie /Ed.E.Müller/
Oxidation II. p. 939, George Thieme Verlag
Stuttgart 1975
- 190./ G.Doleschall, G.Tóth; Tetrahedron, 36, 1649 /1980/.
- 191./ P.Sohar, E.F.Schoenewaldt; US Patent 3,894,026 /1975/.
- 192./ F.C.Mondelo; Brit Patent 1,472,397 /1976/.

